

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養
痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および
国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

(H29-新興行政-指定-002)

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西條 政幸
(国立感染症研究所)

平成31(2019)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究	4
西條政幸	

II. 分担研究報告

1. 研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討	15
西條政幸	
2. バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発	18
鯉淵智彦	
3. 天然痘バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討	21
齋藤智也	
4. 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良	25
下島昌幸	
5. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究	29
園田憲悟	
6. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究	35
永田典代	
7. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの特性解析(遺伝子解析)、品質試験法に関する研究	38
森川茂	
8. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究	41
吉河智城	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
---------------------	----

IV. 添付資料

添付資料 1: Saito T. Strengthening Public Health – Security Interface: Recent Efforts in Japan. (グローバル・ヘルス・セキュリティ・アクショングループ (GHSAG) 公衆衛生・安全保障専門家脅威・リスク評価ワークショップでの発表資料)

添付資料 2: 生物テロに対する警察/公衆衛生合同対応に関する国際ワークショップ開催報告書

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

I . 総括研究報告

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

所 属 国立感染症研究所
ウイルス第一部
研究代表者 西條 政幸

研究要旨:

日本では2020年には東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、これまで同様バイオテロ対策強化は求められている。本研究班では、バイオテロ対策の一環として、LC16m8の有効性・安全性、生産性向上に関する研究を継続するとともに、痘瘡ワクチンの生産と備蓄のあり方、備蓄されているワクチンや製造されるワクチンの品質管理のあり方を科学的なデータに基づいて検討する。

1. バイオテロ対策の国際的動向調査と対策のあり方の検討（研修会・講習会の開催を含む）

- 1) 痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロに備えた国際動向（特に世界保健機関が主催する痘瘡ウイルス研究専門家会議、ACVVR）の最近の議論の内容を確認し、対策の国際的な動向を把握した。ドイツで開催されたグローバルヘルスセキュリティイニシアチブに基づく会合における、生物テロに関するリスク・脅威評価会議に出席し、セキュリティ機関と連携した、生物テロの脅威・リスク評価手法の検討および現場対処方法について意見交換を行った。
- 2) 啓発活動としては、日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会（東京）にてシンポジウム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」を開催した。
- 3) 本年度は特に、近年の国際的なトピックとなっている、生物テロ対応における公衆衛生機関とセキュリティ機関（法執行機関やインテリジェンス機関）との連携についてそのあり方や、連携強化方を検討した。国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。

2. 高度弱毒細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究

- 1) 痘そうワクチン LC16m8 を 1 回接種された成人初回接種者について調査した結果、痘そうワクチン LC16m8 は、米国で承認、備蓄されている第 1 世代の痘そうワクチンである Dryvax と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。一方で、Dryvax の場合と同様に、経時的な減衰傾向が認められた。
- 2) 好中球枯渇化マウスにおけるサル痘ウイルス感染による肝組織におけるクッパー細胞の活性化に着目し、ウイルス感染の影響の評価を試みた。好中球枯渇群において有意な肝クッパー細胞の活性化が示された。
- 3) 安全性の高い痘そうワクチン製造用株である LC16m8 株は、継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型 (medium size plaque; MSP) の性状を保つウイルスが出現する。MSP のうち、主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し、LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした。参照細胞培養ワクチン Lot を RK13 細胞での増幅/Vero E6 細胞での増殖を 3 サイクル行い、開発した定量的 PCR を実施した。バイオアッセイからはいずれの Lot においても 3 回継代することによって MSP 頻度が 100%まで増加することが分かった。また、定量的 PCR からは各 Lot において主な MSP が検出された。
- 4) 組換え感染性 LC16m8 をリカバリーできる LC16m8-(Bacterial Artificial Chromosome; BAC) システムの改良を試みた。

3. ウイルス性出血熱の流行状況の調査と診断法の開発

バイオテロ対策の 1 つである実験室診断を安全に行なうため、ニパウイルスを想定し、検体処理条件（ウイルス不活化条件）を明らかにした。痘瘡ウイルスのウイルス科・属をいつにするサル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。2018 年 6 月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は

2014–2015年に西アフリカで発生したEVD大規模流行の様相を呈している。輸入感染症対策強化が求められるが、今後もこの大規模EVD流行について注目していく必要がある。

4. バイオテロ関連ホームページの改定と維持管理

生物テロに関する情報を網羅した『バイオテロ対応ホームページ』に最新知見を加えて改訂するより、国内での貴重な情報源としての充実を図った。今年度のアップデートは計5種の病態(野兔病,炭疽,ブルセラ症,デング熱,チクングニア熱)に関して行った。ホームページの月間平均アクセス数は昨年度比で約2倍に増加した。

研究分担者氏名

鯉淵智彦 東京大学医科学研究所・附属病院感染免疫内科・講師

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

下島昌幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長

園田憲悟 KMバイオロジクス株式会社・研究開発本部製品開発部・部長

永田典代 国立感染症研究所感染病理部・室長

森川 茂 国立感染症研究所獣医学部・部長

吉河智城 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

A. 研究目的

国際情勢の不安定化が進む今日、国際的にバイオテロ対策強化の必要性が認識され、その強化の重要性が認識されている。また、日本では2020年には東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、テロ対策強化はとても重要である。LC16m8は、安全な痘瘡ワクチンとして世界的に認識されているワクチンのひとつであり、国際的にも高く評価されている。日本で行われている「痘瘡ウイルスが用いられる可能性のあるバイオテロ」への対策は、国際的に注目されている。

安全性の高い痘瘡ワクチンとして、国際的にはLC16m8の他にドイツで生産されているMVAが存在する。

現在米国CDCとH26–28年同研究班との共同研究で、LC16m8のヒトへの接種により、痘瘡ウイルスに対する感染性阻止抗体(中和抗体)が誘導されるか否かについて明らかにされつつある。この研究は、バイオテロ対策に重要なものとして、国際的にも注目されている。

本研究班の目的は、具体的に以下の項目にまとめることができる。

- 米国CDCと本研究班との共同研究[WHOの痘瘡ウイルス研究に関する専門家会議(ACVVR)により実施の許可を受けている]を通じて、LC16m8の痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導能の解析、サル痘感染への効能評価に関する知見を得る。また、

長期凍結保管中の安定性成績を取得する。

- LC16m8の痘瘡ウイルス暴露後に発症、重症化予防ワクチンとして使用した際の効果をより詳細に解析する。
- LC16m8の品質管理に特異的に重要なMSPのより迅速な科学的根拠に基づく試験法を開発する。NATによりドミナントなMSP含有率を測定する試験法で代替えるために、痘瘡ワクチンの継代培養によるMSP変異パターンに差がないかを検証する。
- ウイルス性出血熱や痘瘡ウイルス感染症の検査法の改良と整備。
- バイオテロ病原体の可能性となる痘瘡ウイルスおよびその関連するウイルス感染症の流行状況、ウイルス性出血熱の流行状況について把握する。
- バイオテロ対策に資するホームページ(<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>)の維持改良
- バイオテロ対策に関連する国際会議への参加(今年度は主催)や学術的広報活動の実施
- その他

B. 研究方法

1. 研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討
第19回ACVVR(2017年11月,ジュネーブ,スイス)の報告書(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272441/WHO-WHE-IHM-2018.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>)の概要を調査した。また、第20回ACVVR(2018年9月,ジュネーブ,スイス)に出席した。また、2018年5月に国立感染症研究所でGHSAG-LNを開催した。ACVVRおよびGHSAG-LN等の会議を通じて、国際的なバイオテロ対策の動向を調査した。近年流行が増加していると考えられるオルソポックスウイルス感染症の流行状況について文献的調査を実施した。また、WHOから発表されているコンゴ民主共和国(DRC)で発生している2018–2019年エボラウイルス病(EVD)流行の発生状況の報告をもとにその流行状況をまとめた。さらに2018年度開催された学術集会(日本ウイルス学会,日

- 本感染症学会等)において、バイオテロ対策に関するシンポジウムを共催開催した。
2. バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発
今年度は、啓発プログラム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」の開催を通じて、現状の問題点を把握し、今後の対策立案に役立てた。また、国内外の主要雑誌や学会などを通じて、バイオテロ関連疾患についての情報を収集し、ホームページに掲載した内容の妥当性・正確性等について確認した。
 3. バイオテロに関する公衆衛生対応の検討
生物テロ対策の動向についてドイツで開催されたグローバル・ヘルス・セキュリティ・アクショングループ (GHSAG) 公衆衛生・安全保障専門家脅威・リスク評価ワークショップに出席し、セキュリティ機関と連携した、生物テロの脅威・リスク評価手法の検討および現場対処方法について意見交換を行った。また、関する情報収集を実施した。
国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。アンケート結果に基づき、連携強化手法についての検討を行った。
 4. 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良
検体にニパウイルスが含まれる事態を想定し、ニパウイルスの不活化条件を検討した。ニパウイルスを添加したヒト血清を熱処理(56°C, 30分)あるいは紫外線処理(312nm, 2.5mW, 30分)した。生きたニパウイルスの存在の有無を判断するため、処理した血清を Vero 細胞へ接種し、3回細胞を継代し、この間の細胞変性効果の出現の有無で判断した。
 5. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究
平成 29 年度の調査対象者として選定した被験者 (LC16m8 接種者 23 名及び Dryvax 接種者 7 名) の保存血清検体(各被験者のワクチン接種後 60 日目, 180 日目または 360 日目の採取血清)を用いて、接種後 30 日目に採取した血清中のワクチニアウイルス NYCBH 株に対する中和抗体価 (Anti-NYCBH PRNT₅₀) が 320 から 1280 の範囲の者から両群で高低の偏りが可能な限り無いように選定した(表 1)。サル痘ウイルスに対する中和抗体価測定は米国の試験受託機関である Southern Research (2000 9th Avenue South, Birmingham, AL 35205, USA) へ委託し、供試検体は盲検状態で提供した。測定は研究者分担者が承認した試験プロトコル及び Southern Research 社の作業手順書 (SOP) に従い、Vero E6 細胞を用いて実施され、血清中のサル痘ウイルス (Zaire-79 株) に対する中和抗体価 (Anti-Monkeypox PRNT₅₀) を 50% ブラーク減少法により算出した。
 6. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究
サル痘ウイルスの Zr-599 株を用いた。好中球枯渇のため、抗マウス Ly6G 抗体 (1A8, BioXcell 社) を、また、アイソタイプコントロールとして rat IgG2a (BioXcell 社) を用いた。これらの抗体をマウスの腹腔内に投与し(一匹あたり 500 µg/500 µL)、半日後にウイルス液(一匹あたり 2x10⁵ PFU ウイルス量/100 µl) を頸背部に皮下接種した。対照群には細胞培養液を接種した(各群 10 匹, 合計 4 群)。その後、接種 2, 4, 7, 10, 13 日目に抗体投与を行った。16 日間、臨床症状と体重変化を観察した (n = 6)。ウイルス接種 3, 7, 10, 16 日目に一部の動物を安楽殺し、心臓採血後に解剖し材料を採取した (n = 4-6)。常法どおり 10%ホルマリン緩衝液で浸漬固定した組織をパラフィン包埋し、組織切片を得た。活性化マクロファージのマーカーである Iba-1 抗原のパラフィン包埋組織上の検出を免疫組織化学法により行った。検索対象は中心静脈を撮影中心とした顕微鏡撮影デジタル画像で、撮影倍率 400 倍で画像を得た。
 7. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの特性解析(遺伝子解析)、品質試験法に関する研究
次世代シーケンズにより多様な SNP が検出された Lot6, 7, 8, 9, 10 及び 12 を Vero E6 細胞に低 moi で感染させ、培養後に凍結融解し遠心した上清を回収した(1継代培養)。これを繰り返し 3 継代培養した。継代培養した Lot を RK13 細胞, Vero E6 細胞でバイオアッセイにより、各 Lot に MSP が含まれるかを検討した。3代継代培養したウイルス液から DNA を抽出し、これまでに開発した MSP 特異的定量 PCR を実施した。Mutation specific primer による定量的 PCR では、強い 3' → 5' exonuclease 活性をもつ DNA polymerase を用いると、非特異反応により野生型配列 (LC16m8 型) の *b5r* 遺伝子も増幅されるため、3' → 5' exonuclease 活性の弱い Taq DNA polymerase 由来酵素による SYBR Green Realtime PCR Master mix (TOYOBO) を用いた定量的 PCR で、267A 挿入型, 271T 挿入型, 274ATAC 挿入型 MSP を検出した。
 8. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究
細胞培養弱毒生痘そうワクチン株 LC16m8(m8) は高度に弱毒化されている一方で免疫原性が維持されてい

るという特徴から、外来遺伝子を導入した組換えワクチンとしての利用が期待されている。我々は m8 の全ゲノムを組み込んだ人工細菌染色体 (bacterial artificial chromosome; BAC) , pLC16m8.8S-BAC を作製し、ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム (m8-BAC システム) を確立している。本研究では m8-BAC システムで用いられている既存の組換え法を改良し、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立するために蛍光遺伝子、薬剤耐性遺伝子、そして制限酵素 I-SceI サイトを持つプラスミドを作製した。このプラスミドを鋳型として PCR により作製した遺伝子断片を BAC プラスミドに導入する際、導入の成否は蛍光確認、薬剤耐性により確認できる。今回は予備検討としてこれらのプラスミドを用いて大腸菌を形質転換した。

【倫理面への配慮】

細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究 (研究分担者園田) 本調査研究は、KMバイオロジクス株式会社の研究倫理審査委員会の審査を受け、2018 年 8 月 23 日付で研究期間延長承認を得て実施した (受付番号 17-05)。また、個人を特定できないように措置を講じた上で研究を実施した。

C. 研究結果

1. 研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討

痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として用いられるバイオテロ対策に関する国際動向について調査した。第三世代痘瘡ワクチンの MVA が、また、抗ウイルス薬として、米国では抗ウイルス薬 TPOXX[®] (Arestvyr[®] (ST-246)) の備蓄が開始されることが決定され、国際的なバイオテロ対策が着実に強化されつつあることが確認された。LC16m8 ワクチン接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導が認められることが第 19 回痘瘡ウイルス研究専門家会議 (ACVVR) および第 20 回 ACVVR において報告された。

痘瘡ウイルスのウイルス科・属をいつにするサル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。これらの感染症対策にも貢献する必要があることが示唆された。

2018 年 6 月からコンゴ民主共和国 (DRC) にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は 2014-2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。

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

対応策の強化・充実が望まれるバイオテロに関して、ホームページのアップデートなどを通じて最新の情報提供や啓発活動を行った。今年度のアップデートは計 5 種の病態 (野兔病、炭疽、ブルセラ症、デング熱、チクングニア熱) に関して行った。ホームページの月間平均アクセス数は昨年度比で約 2 倍に増加した。啓発活動としては、日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会 (東京) にてシンポジウム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」を開催した。4 名の演者の講演後には参加者とのディスカッションを行い、問題点を共有し、今後の対策強化策の在り方について議論した。

3. バイオテロに関する公衆衛生対応の検討

バイオテロ対策の国際的な動向を調査し、主に日本国内での公衆衛生対策のあり方を検討した。本年度は特に、近年の国際的なトピックとなっている、生物テロ対応における公衆衛生機関とセキュリティ機関 (法執行機関やインテリジェンス機関) との連携についてそのあり方や、連携強化方策を検討した。

ドイツで開催されたグローバルヘルスセキュリティイニシアチブに基づく会合における、生物テロに関するリスク・脅威評価会議に出席し、セキュリティ機関と連携した、生物テロの脅威・リスク評価手法の検討および現場対処方法について意見交換を行った。

国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。これらの活動によって、検討すべき対処シナリオや、多機関による連携のあり方、連携強化のためのニーズ等に関する多数の示唆が得られた。

4. 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良

バイオテロ対策の 1 つである実験室診断を安全に行なうため、ニパウイルスを想定し、検体処理条件 (ウイルス不活化条件) を明らかにした。ウイルスを添加したヒト血清を熱処理あるいは紫外線処理のみではウイルスの不活化は十分ではなかったが、併用により完全なウイルスの不活化が得られた。血清学的な実験室診断を安全に行なうための検体処理条件の 1 つを明らかにできた。

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

各被験者のワクチン接種後 60 日目、180 日目また

は 360 日目の採取血清における Anti-Monkeypox PRNT₅₀ を解析した。今回調査した各被験者のワクチン接種後最長時点(180 日目または 360 日目時点)での中和抗体陽性率は、Anti-Monkeypox PRNT₅₀ が ≥ 10 を陽性基準とした場合、LC16m8 群では 17%(4/23)、Dryvax 群では 43%(3/7)であり、両群には統計学的差は認められなかった。また中和抗体陽性者における Anti-Monkeypox PRNT₅₀ の幾何平均(GMT)は、LC16m8 群では 17、Dryvax 群では 66 であった。

6. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究

好中球枯渇させたマウスにサル痘ウイルス接種 16 日目の肝組織を HE 染色で評価したところ、ウイルス接種群において腫大したクッパー細胞が散見された。肝の類洞内に Iba-1 抗原が検出された。抗原陽性部位を色域選択(RGB スペクトル R, G, B, はそれぞれ 197, 176, 147 とした)によってトレースし、その輪郭内の面積を自動計算により算出し各群における面積値を比較し、抗原陽性面積によるクッパー細胞の活性化を評価した。非感染群において、アイソタイプコントロール投与と Ly6G 抗体投与によるクッパー細胞の活性化への影響に有意な差はみられなかった($p=0.20$)。また、アイソタイプコントロール群に対するウイルス接種の影響としては、感染によるクッパー細胞の活性化が有意にみられた($p=0.013$)。Ly6G 抗体投与後のウイルスの皮下接種により、クッパー細胞の活性化はいずれの群に対しても有意であり($p<0.01$)、好中球枯渇によって、肝臓内のクッパー細胞に対する感染の影響が強く認められることが示された。

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

MSP のうち、主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し、LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした。参照細胞培養ワクチン Lot を RK13 細胞での増幅/Vero E6 細胞での増殖を 3 サイクル行い、開発した定量的 PCR を実施したところ、バイオアッセイからはいずれの Lot においても 3 回継代することによって MSP 頻度が 100%まで増加することが分かった。また、定量的 PCR からは各 Lot において主な MSP が検出できた。

8. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究

単独の蛍光遺伝子を保持する当該プラスミドで形質転換した大腸菌では明確な蛍光色の違いが確認できた。その一方で複数の蛍光遺伝子を発現するプラスミドの場合、明確な違いは確認されなかった。今後は蛍光用バンドパスフィルターを用いるな

どの複数の蛍光色が混ざった状態を区別する方法が必要であると考えられた。

D. 考察

1. バイオテロ対策の国際動向調査

国際的にも、また、国内においても感染性痘瘡ウイルスを用いた痘瘡対策研究が進められている。日本では、世界に存在する第三世代痘瘡ワクチンのひとつ、LC16m8 が製造されている。国際的には日本以外の先進国ではもう一つの第三世代痘瘡ワクチン MVA が備蓄されるようになってきている。また、米国では抗ウイルス薬 TPOXX[®] (Arestvyr[®] (ST-246))の備蓄が開始されることが決定された。痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロ対策研究とそれへの対策が着実に進められている。今後も、日本においても研究開発を続けるとともに、国際動向に注目していくことが必要と考えられる。

2. バイオテロ対策ホームページの維持・改良

ホームページの充実については、今年度は 5 つの病態(野兔病、炭疽、ブルセラ症、デング熱、チクングニア熱)について、新たな知見と最新情報を追加した。フローチャートを改訂するなど、閲覧者により見やすい内容になったと考えている。平成 30 (2018)年 10 月以降のホームページ閲覧数の増加の要因は明らかではないが、シンポジウム開催時期と一致しており、その波及効果であった可能性もある。関連機関と協力してバイオテロ対策を広く効果的に周知する方法をさらに検討していく必要がある。

3. 研修会/国際会議の主催

日本感染症学会・化学療法学会との共催で行ったバイオテロ関連シンポジウムでは(10 月 24 日)、2 時間という限られた時間ではあるものの、有意義な議論を展開することができた。多くの参加者とのディスカッションを通じ、現状の把握と問題点の共有について、一定の役割は果たせたと考えている。2018 年度の日本ウイルス学会(京都)において開催された Infection Control Doctor (ICD) 講習会において、本研究班の研究成果発表を含めて「生物テロと天然痘ウイルス」と題する講演を担当した(西條政幸、バイオテロと天然痘ウイルス、第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会、京都 2018 年、10 月)。今後も、このような学術的活動を積極的に行うことが期待される。

国際会議への出席を通じ、生物テロ対策における公衆衛生部局とセキュリティ部局の連携に関する関心が高まっており、また、ドイツの事例で具体的なメリットが関係者に認識されていることが明らかになった。生物テロ対策を行う上で、使われる可

能性のある剤やシナリオを知らずして公衆衛生側は準備を進められない。一方で、セキュリティ側は生物剤が使われた際のインパクトを評価する知見を持たない。そのため、両機関が協働で脅威・リスク評価を行うことは欠かせないが、そのリスク認識の共有は容易ではない。GHSAGが開発した脅威・リスク評価ツールは、考慮すべきパラメーターを明示的に示し、それぞれのパラメーターの重み付けを系統的に実施することで、バイアスを最小限に抑えて、その評価根拠が明らかな形でリスク・脅威評価を提示することができるツールである。このツールによって、共通のフレームワーク、そして共通の言語を用いて、セキュリティ・公衆衛生機関が相互にリスク認識を共有することができることが期待される。脅威とリスクの評価は、日本ではしばしば「ブラックボックス」である。リスク評価は、政策形成過程の中で何かしら行われているとは思われるが、どのような項目に基づき、それぞれの項目にどのように重み付けされてその結論に達したのかが明らかからかではない。リスク・脅威評価の手法とその重要性について、国内でも今後理解が深まることが期待される。公衆衛生側が機微情報を取り扱うには、セキュリティクリアランスや通信機材や情報取扱手順の整備等、さまざまな追加コストの負担も検討する必要があると考えられる。今年度、本研究班が主催した国際ワークショップ・合同訓練を通じ、自治体の警察・公衆衛生部門が顔を合わせる良い機会となった。まずはこのような顔を合わせる機会が存在することが重要である。

4. LC16m8 に安全性、有効性、安定性に関する研究
本研究(細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究)により、過去に種痘歴のない健康成人において、痘そうワクチン LC16m8 は米国で承認、備蓄されている第1世代痘そうワクチンである Dryvax と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された(平成 29 年度報告済み)。1980 年の天然痘撲滅宣言を受けて、全世界での痘そうワクチン接種が中止され、本邦においても 1976 年に痘そうワクチン定期接種が中止され、40 歳以下の世代では痘そうワクチン接種歴が無く、また既接種者においても本研究班でのこれまでの研究成果で示されている。ワクチニアウイルス Lister 株等のボックスウイルスに対する中和抗体が接種後の年数を経て徐々に陰性化しているヒトの割合が高まりつつあることが懸念される。また、アフリカ地域のサル痘アウトブレイクでは痘そうワクチン未接種の若い世代において発症者が多いことが報告されている。そこで、

痘そうワクチン LC16m8 により誘導されたサル痘ウイルスに対する中和抗体応答の持続について調査した結果、LC16m8 接種群では Dryvax 接種群と同様に、経時的な減衰傾向が認められ、陽性率は共に 50%を下回った。なお、本調査では対象とする検体調達の困難さから、採取以降約 15 年間にわたり凍結保管しているヒト血清を用いたため、長期保管中の検体特性の経年劣化による影響は否定できない。LC16m8 は、B5R 遺伝子に一塩基欠損により安全性が確保されているが、その生産・細胞で増殖させる過程で一塩基欠損が回復するいわゆる MSP が増加する。その病原性は高まる(副作用誘導リスクが高まる可能性がある)。MSP の適切な管理は LC16m8 製造過程では重要な検査項目となる。次世代シーケンスにより多様な SNP を含んでいる 6 種類の Lot を Vero E6 細胞で 3 回継代培養するとバイオアッセイでは 2~3 回継代により MSP の出現頻度がほぼ 100%に達することが分かった。これら Lot のそれぞれ3代継代培養したウイルスから主な種類の MSP の中でも 267A 挿入型が高い頻度で検出され、その比率も継代ごとに増えていた。しかし、Lot によっては 274ATAC 挿入型のみが検出され、継代することによってその比率が増えていたため、MSP 検出には 3 種類のプライマーを用いて定量的 PCR を行う必要があることが分かった。今後はこれら Lot の Vero E6 細胞で継代培養したウイルス液を、次世代シーケンス解析を行い、その結果を比較することによって、定量的 PCR の結果との相同性を確認する必要がある。今年度は、組織中の単球・マクロファージに着眼することとした。HE 染色による組織の評価結果から、肝組織の評価が容易と判断し、肝組織内のクッパー細胞の活性化について組織上での評価を試みた。Iba-1 抗原陽性部位の面積値を評価対象とすることとした。その結果、Iba-1 抗原の陽性面積値は、ケモカイン・サイトカイン反応の結果と一致した。本解析法は、ボックスウイルス感染後の宿主応答を組織学的に調べる上で新たな指標となりえる。今回の結果についてはウイルス動態とともにその意義を考察する必要がある。血中及び臓器中のウイルス感染動態を検索予定であるが、現在、検出系について評価中である。
第三世代痘瘡ワクチン LC16m8 への外来遺伝子挿入およびそれによるベクターとしての有用性はこれまで比較的多くの論文で発表されている。現在、私たちは LC16m8 をベクターとしたワクチン開発研究が実施されているが、LC16m8 への外来遺伝子挿入法の改良研究が本研究班で行われている。今年度は m8-BAC システムで用いられている

既存の組換え法を改良し、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立するために蛍光遺伝子、薬剤耐性遺伝子、そして制限酵素 I-SceI サイトを持つプラスミドを作製した。予備検討としてこれらのプラスミドを用いて大腸菌を形質転換した。単独の蛍光遺伝子を保持するプラスミドで形質転換した大腸菌では明確な蛍光色の違いが確認できたが、一方で複数の蛍光遺伝子を発現するプラスミドの場合、明確な違いは確認されなかった。さらなる改良研究が必要である。

5. ウイルス性出血熱に関する研究

痘瘡ウイルスと同じウイルス科・属に分類されるヒトサル痘(ヒトにおけるサル痘ウイルス感染症)やヒトにおける牛痘ウイルス感染症が今後とも続くことが予想される。サル痘ウイルスにはコンゴ盆地と西アフリカ型の 2 種類ウイルス型に分類されることが知られ、前者の病原性が後者より高いとされてきた。しかし、現在ナイジェリアやカメルーンで発生しているサル痘ウイルス感染症は西アフリカ型により、さらに死亡例は輸入感染事例が発生している。これらの感染症は痘瘡との鑑別疾患に重要なものであり、対策を強化することも本研究班の重要な課題になるものと考えられる。

現在、DRC の東北部で発生している EVD 流行は 2014-2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。2019 年にラグビーワールドカップが、2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが日本で開催される。輸入感染症対策強化が求められるが、今後も DRC の大規模 EVD 流行について注目していく必要がある。

ニパウイルス感染症を疑う事例において、血清学的な実験室診断を安全に行なうための検体処理条件を明らかにできた。また、私たちの研究では、重症熱性血小板減少症候群ウイルスやアレンウイルスが含まれる臨床検体(血清)中の不活化条件についても検討しているが、ウイルス毎にその条件がことなる。不活化条件の標準手順書の整備が必要である。

E. 結論

バイオテロ対策の国際動向において、痘瘡ワクチン開発研究、備蓄に関する進捗があった。MVA が欧州、カナダや米国で備蓄されることになった。また、抗ウイルス薬(TPOXX[®] (Arestvyr[®] (ST-246)))の備蓄が開始されることが決定された。LC16m8 の有用性、安定性、検定・製造工程における品質管理において重要な副作用の原因となる MSP の高感度検出法とこの研究が進んだ。2020 年東京オリンピック・パラリンピック開催に備え、その対策に必要な関連感染症

の流行状況について調査した。バイオテロ対策に資するホームページ(<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>)の維持改良につとめた。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. PLoS One 13:e0192725, 2018
- 2) Suda Y, Chamberlain J, Dowall SD, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The Development of a Novel Diagnostic Assay That Utilizes a Pseudotyped Vesicular Stomatitis Virus for the Detection of Neutralizing Activity against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. Jpn J Infect Dis 71(3):205-208, 2018
- 3) 西條政幸. 新興ウイルス感染症とワクチン開発: 研究の最前線. Neuroinfection 23(1):56-61, 2018
- 4) Tani H, Komeno T, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Shimojima M, Uda A, Morikawa S, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. PLoS One. 2018 Oct 26;13(10):e0206416.
- 5) Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M, Shinomiya H. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. J Infect Chemother. 2018 Oct;24(10):802-806.
- 6) Demetria C, Smith I, Tan T, Villarico D, Simon EM, Centeno R, Tachedjian M, Taniguchi S, Shimojima M, Miranda NLJ, Miranda ME, Rondina MMR, Capistrano R, Tandoc A 3rd, Marsh G, Eagles D, Cruz R, Fukushi S. Reemergence of Reston ebolavirus in Cynomolgus Monkeys, the Philippines, 2015. Emerg Infect Dis.

2018 Jul;24(7):1285–1291.

- 7) Yamada S, Shimojima M, Narita R, Tsukamoto Y, Kato H, Saijo M, Fujita T. RIG-I-Like Receptor and Toll-Like Receptor Signaling Pathways Cause Aberrant Production of Inflammatory Cytokines/Chemokines in a Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection Mouse Model. *J Virol*. 2018 Jun 13;92(13). pii: e02246–17.
 - 8) Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *J Infect Chemother*. 2018 Aug;24(8):597–601.
2. 学会発表
- 1) 西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム: 感染症の危機管理・バイオテロ対策). 第 67 回日本感染症学会東日本地方会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018 年 10 月
 - 2) 西條政幸. バイオテロと天然痘ウイルス. 第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会, 京都 2018 年, 10 月
 - 3) 鯉淵智彦(司会), シンポジウム 1「感染症の危機管理・バイオテロ対策」. 第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018.年 10 月
 - 4) Tomoki Yoshikawa, Satoshi Taniguchi, Hirofumi Kato, Hikaru Fujii, Miho Shibamura, Shumpei Watanabe, Kazutaka Egawa, Takuya Inagaki, Satoko Sugimoto, Supranee Phanthanawiboon, Shizuko Harada, Takeshi Kurosu, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Souichi Yamada, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Protection of mice from a lethal challenge with SFTS virus by immunization with a novel recombinant LC16m8 expressing SFTS virus genes. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1–2–07)
 - 5) Shuetsu Fukushi, Satoshi Taniguchi, Shumpei Watanabe, Takeshi Kurosu, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Shimojima, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Re-emergence of Reston Ebola virus in *Cynomolgus* monkeys in the Philippines, 2015. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1–2–19)
 - 6) Ryotaro Nouda, Takahiro Kawagishi, Yuta Kanai, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Yoshiharu Matsuura, Takeshi Kobayashi. Fusogenic bat-borne orthoreovirus p17 protein regulates viral replication in a host-specific manner. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1–6–03)
 - 7) Satoshi Taniguchi, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Shimojima, Shuetsu Fukushi, Takeshi Kurosu, Hideki Tani, Fumihiko Kato, Takahiro Maeki, Shigeru Tajima, Chang-Kweng Lim, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Study of the role of untranslated regions of the S segment genome of Lymphocytic Choriomeningitis Virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2–4–09)
 - 8) Eun-Sil Park, Masayuki Shimojima, Tomoki Yoshikawa, Noriyo Nagata, Naoko Iwata, Shuetsu Fukushi, Shumpei Watanabe, Yasushi Ami, Takeshi Kurosu, Ken Maeda, Koichi Imaoka, Masayuki Saijo, Shigeru Morikawa. SFTS virus causes lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome in Cats. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2–4–10)
 - 9) Supranee Phanthanawiboon, Takeshi Kurosu, Masayuki Shimojima, Shuetsu Fukushi, Tomoki Yoshikawa, Shumpei Watanabe, Tadaki Suzuki, Noriyo Nagata, Naoko Iwata-Yoshikawa, Masayuki Saijo. Hematopathogenesis of chimeric dengue mouse model. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2–6–02)
 - 10) Takeshi Kurosu, Daisuke Okuzaki, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Supranee Phanthanawiboon, Masayuki Saijo. Inflammation amplifier plays a critical role in severe dengue hemorrhagic fever. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2–6–06)
 - 11) Masayuki Shimojima, Taishi Onodera, Yoshimasa Takahashi, Satoko Sugimoto, Shuetsu Fukushi, Takeshi Kurosu, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Saijo. Therapeutic effects of human monoclonal antibodies to SFTS virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 30, 2018, Kyoto (W3–5–13)
 - 12) Takahiro Kawagishi, Yuta Kanai, Yusuke Sakai, Ryotaro Nouda, Hideki Tani, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Yoshiharu Matsuura, Takeshi

- Kobayashi. Nelson Bay reovirus σ C body domain is associated with strain-specific differences in viral replication. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 30, 2018, Kyoto (W3-6-03)
- 13) Motohiko Ogawa, Yoshitaka Shirasago, Shuji Ando, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Masayoshi Fukasawa. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-AV-29)
- 14) Hikaru Fujii, Hideki Tani, Kazutaka Egawa, Satoshi Taniguchi, Tomoki Yoshikawa, Chang-Kweng Lim, Mutsuyo Takayama-Ito, Takahiro Maeki, Takeshi Kurosu, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Establishment of an animal model of Heartland virus infection and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 in vitro and in vivo. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-AV-31)
- 15) Miyuki Kimura, Kazutaka Egawa, Masayuki Shimojima, Hikaru Fujii, Hiroshi Yamada, Long Tan, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo, Hideki Tani. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the Heartland virus envelope protein. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-VE-09)
- 16) 下島昌幸, 谷口怜, 網康至, 永田典代, 福士秀悦, 黒須剛, 渡辺俊平, 谷英樹, 福間藍子, 岩田奈織子, 西条政幸 重症熱性血小板減少症候群 SFTS の霊長類致死モデル SFTS 研究会 2018 年 9 月 東京
- 17) 藤井ひかる, 谷英樹, 谷口怜, 吉河智城, 林昌宏, 伊藤睦代, 前木孝洋, 黒須剛, 福士秀悦, 下島昌幸, 宇田晶彦, 米納孝, 古田要介, 森川茂, 西条政幸 SFTSV および HRTV 感染におけるリバビリンおよびファビピラビルの抗ウイルス効果の比較(シンポジウム) SFTS 研究会 2018 年 9 月 東京
- 18) 末盛浩一郎, 東太一, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝修, 高橋徹, 石田正之, 日高道弘, 金子正彦, 池田賢一, 上国料千夏, 垣花泰之, 石丸敏之, 竹中克斗, 下島昌幸, 河野茂, 西条政幸, 安川正貴 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討(シンポジウム) SFTS 研究会 2018 年 9 月 東京
- 19) Masayuki Shimojima. Epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome. 15th Taiwan-Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports. Sep 3-4, 2018, Taipei
- 20) Yasuhiko Shinmura, Shota Takagi, Masaya Yoshimura, Kazuhisa Kameyama, Kengo Sonoda, Yoichiro Kino, Sutee Yoksan, Takashi Fujii, Single administration of live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, induced long-lasting (>2 years) neutralizing antibody against all four serotypes in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017
- 21) Shota Takagi, Masaya Yoshimura, Kazuhisa Kameyama, Yasuhiko Shinmura, Kengo Sonoda, Yoichiro Kino, Takashi Fujii, Evaluation of the effect of pre-existing immunity against dengue on neutralizing antibody response induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017
- 22) 吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園田憲悟, 来海和彦, 4 価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第 54 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2017 年
- 23) 吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園田憲悟, 城野洋一郎, 藤井隆, 4 価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第 52 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2017 年
- 24) Yasuhiko Shinmura, Yoichiro Kino, Sutee Yoksan, Kengo Sonoda, Single dose of live attenuated tetravalent dengue vaccine elicits well-balanced immune response for all four serotypes without viremia in monkeys, The 6th Asian Vaccine Conference 2017
- 25) Hiroyuki Yokote, Kengo Sonoda. Japanese Vaccine Development. U.S. - JAPAN ANNUAL MEDICAL BIODEFENSE RESEARCH SYMPOSIUM, 2016
- 26) Kengo Sonoda. Session I: Manufacturing for Investigational Products, Chemical Manufacturing Control for Submission, 16th Thailand Towards Excellent in Clinical Trials Annual Meeting 2016
- 27) Kengo Sonoda. Session I: Manufacturing for Investigational Products, Manufacturing for

- Investigational Products, 16th Thailand Towards Excellent in Clinical Trials Annual Meeting 2016
- 28) Kengo Sonoda. Experiments of Vaccine Development for Flavivirus Infectious Diseases. Workshop on Cooperation Studies for Zika Virus between Japan and Brazil, 2016
- 29) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. J Virol. 2019. 93(6) doi: 10.1128/JVI.01815-18.
- 30) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato

Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. J Virol. 2019. 93(6). doi: 10.1128/JVI.01818-18.

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

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

Ⅱ．分担研究報告

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討

所属 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長
研究代表者 西條 政幸

研究要旨:痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として用いられるバイオテロ対策に関する国際動向について調査した。第三世代痘瘡ワクチンの MVA が、また、抗ウイルス薬として、米国では抗ウイルス薬 TPOXX[®] (Arestvyr[®] (ST-246))の備蓄が開始されることが決定された。着実に対策が強化されつつある。日本では世界で現存する第三世代痘瘡ワクチン LC16m8 が生産されている。LC16m8 ワクチン接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導が認められることが第 19 回痘瘡ウイルス研究専門家会議(ACVVR)および第 20 回 ACVVR において報告された。

痘瘡ワクチン接種が中止されてから 40 年以上が経過し、世界中の半分以上の人々は痘瘡ウイルスに対する免疫を有さない。それに伴い、痘瘡ウイルスのウイルス科・属をいつにするサル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。これらの感染症対策にも貢献する必要がある。

2018 年 6 月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は 2014–2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。2019 年にラグビーワールドカップが、2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが日本で開催される。輸入感染症対策強化が求められるが、今後も DRC の大規模 EVD 流行について注目していく必要がある。

A. 研究目的

本研究班の全体の進捗を統括すること、また、WHO の痘瘡ウイルス研究に関する専門家会議(ACVVR)や G7+メキシコの専門機関代表者からなる Global Security Health Action Group-Laboratory Network(GSHAG-LN)等の会議に出席してバイオテロ対策に関する国際動向について調査ことを目的とした。さらに、昨年度と同様に、バイオテロ病原体として対策が強化されている痘瘡ウイルスの関連病原体疾患(サル痘ウイルス感染症、牛痘ウイルス感染症)、エボラ出血熱等の流行状況を調査することも含めた。

B. 研究方法

1. バイオテロ対策に関する国際動向の調査

第 19 回 ACVVR(2017 年 11 月、ジュネーブ、スイス)の報告書(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272441/WHO-WHE-IHM-2018.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>)の概要を調査した。また、第 20 回 ACVVR(2018 年 9 月、ジュネーブ、スイス)に出席した。また、2018 年 5 月に国立感染症研究所で GHSAG-LN を開催し

た。ACVVR および GHSAG-LN 等の会議を通じて、国際的なバイオテロ対策の動向を調査した。

1) ワクチン

第 19 回および第 20 回 ACVVR では MVA の臨床研究、各国における備蓄状況について報告された。その内容を調査した。

2) 抗ウイルス薬

痘瘡ウイルス感染症に対する研究における国際動向を調査した。

3) 検査

遺伝子検出検査法の開発が主体であるが、ウイルス蛋白質に対する単クローン抗体を用いた検査法開発について調査した。

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

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

3. 2018 年に発生した(また、現在流行が続いている)エボラウイルス病流行状況の調査

WHO から発表されているコンゴ民主共和国(DRC)

で発生している 2018-2019 年エボラウイルス病 (EVD) 流行の発生状況の報告をもとにその流行状況をまとめた。

4. バイオテロ対策に関する学術的広報活動
2018 年度開催された学術集会(日本ウイルス学会, 日本感染症学会等)において, バイオテロ対策に関するシンポジウムを共催開催した。

C. 研究結果

1. バイオテロ対策に関する国際動向の調査
2017 年第 19 回 ACVVR では, LC16m8 の製造メーカーである KM バイオロジカル(KMB)からの出席がなかった。しかし, 本研究班と米国 CDC との間で実施されている共同研究成績について米国 CDC の責任者(Olson V 博士)から発表された。LC16m8 をヒトに接種することで, 痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されること, その効果は ACAM2000 による誘導力と同等であることが報告された。LC16m8 と同様に第三世代のワクチン MVA (MVA-BN[®] (IMVANEX[®]/ IMVAMUNE[®])) が欧州(EC), カナダ, 米国に認可備蓄されることになった。
米国では痘瘡ウイルスが用いられたバイオテロに備えて, 抗ウイルス薬 TPOXX[®] (Arestvyr[®] (ST-246)) の備蓄が開始されることが明らかにされた。2018 年 9 月に開催された第 20 回 ACVVR では, KM バイオロジカル(KMB) 担当者に本会議に出席して, LC16m8 の長期保存されてもその検定各項目に変化がないこと, いわゆる長期安全性が認められることが発表された。
本来, 既に痘瘡は世界中から根絶されており, その感染性のある痘瘡ウイルスを地球上からなくする(滅菌廃棄)することが WHA (World Health Assembly) で決定されているが, 現在でも米国 CDC およびロシア VECTOR において保管されている。抗ウイルス薬開発や痘瘡対策のためには, 委員の間でも意見がわかれているものの, その破壊は時期尚早という意見がまとめられている(第 20 回 ACVVR での結論は近々発表されるものと思われる)。
2. 痘瘡ワクチンにより予防することのできる痘瘡ウイルス以外のオルソポックスウイルス感染症流行の文献的考察
アフリカ(中央部, 西部)においてサル痘ウイルス感染症流行が増加している。2017 年にはこれまで流行報告のなかったナイジェリア, カメルーンでヒトにおけるサル痘ウイルス感染症流行が発生し, 死亡例も報告されている。US CDC により詳細な調査研究がなされ, 比較的病原性が低いとされる

西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報を得た。2018 年, 2019 年にもその流行は続き, 英国やシンガポールで輸入感染事例は発生した。また, ドイツではネコなどの伴侶動物における牛痘ウイルス感染症流行が続いている。今後もヒトにおける牛痘ウイルス感染症が流行することが予想される。今後もこれらの感染症流行の把握について注目していかなければならない。

3. 2018 年に発生した(また, 現在流行が続いている)エボラウイルス病流行状況の調査
2018 年には DRC にて独立する 2 つの EVD 流行が発生した。第一次流行時には, 日本政府(外務省)が災害緊急援助隊(感染症対策)の派遣がなされ, 国立感染症研究所等の専門家が派遣された。第一次流行は終息したが, 2018 年 6 月頃から DRC 東北部(ウガンダ, スーダンとの国境地域)で EVD 流行が発生し, 発生から約 10 ヶ月が経過してもその流行の終息は見えず, むしろ流行が大きくなる傾向が認められる。今回の DRC における EVD 流行は 2014-15 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の流行状況・性状と類似している。対策強化が急務である。
4. バイオテロ対策に関する学術的広報活動
本研究班の広報活動の一環として, 平成 30 年 10 月 24 日に日本感染症学会と化学療法学会合同学会(開催地: 東京)にて本研究班との共催による「感染症の危機管理・バイオテロ対策」シンポジウムを開催した。研究分担者(鯉淵)が座長を担当し, シンポジストの 1 人として研究代表者の西條が担当した(西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム: 感染症の危機管理・バイオテロ対策)。第 67 回日本感染症学会東日本地方会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018 年 10 月)。さらに, 2018 年度の日本ウイルス学会(京都)において開催された Infection Control Doctor (ICD) 講習会において, 本研究班の研究成果発表を含めて「生物テロと天然痘ウイルス」と題する講演を担当した(西條政幸. バイオテロと天然痘ウイルス。第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会, 京都 2018 年, 10 月)。

【倫理面への配慮】

特記事項はない。

D. 考察

痘瘡が地球上から根絶されて 40 年以上が経過した。本来であれば痘瘡に関する対策が不要な今日であるはずであるが, 現実にはむしろその逆で, 対策強化

が求められている。皮肉な状況にある。WHO のフレームの中で、感染性痘瘡ウイルスを用いた痘瘡対策研究が進められている。日本では、世界に存在する第三世代痘瘡ワクチンのひとつ、LC16m8 が製造されている。国際的には日本以外の先進国ではもう一つの第三世代痘瘡ワクチン MVA が備蓄されるようになってきている。また、米国では抗ウイルス薬 TPOXX® (Arestvy® (ST-246))の備蓄が開始されることが決定された。痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロ対策研究とそれへの対策が着実に進められている。今後も、日本においても研究開発を続けるとともに、国際動向に注目していくことが必要と考えられる。LC16m8 の WHO へのドネーションが必要とされている。そのための研究を必要と思われる。

痘瘡ウイルスと同じウイルス科・属に分類されるヒトサル痘(ヒトにおけるサル痘ウイルス感染症)やヒトにおける牛痘ウイルス感染症が今後とも続くことが予想される。サル痘ウイルスにはコンゴ盆地方と西アフリカ型の 2 種類ウイルス型に分類されることが知られ、前者の病原性が後者より高いとされてきた。しかし、現在ナイジェリアやカメルーンで発生しているサル痘ウイルス感染症は西アフリカ型により、さらに死亡例は輸入感染事例が発生している。これらの感染症は痘瘡との鑑別疾患に重要なものであり、対策を強化することも本研究班の重要な課題になるものと考えられる。

現在、DRC の東北部で発生している EVD 流行は 2014–2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。2019 年にラグビーワールドカップが、2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが日本で開催される。輸入感染症対策強化が求められるが、今後も DRC の大規模 EVD 流行について注目していく必要がある。研究論文として日本には EVD 治療に有用性があると報告されている favipiravir が日本の製薬メーカーで開発されている。バイオテロ対策においても重要な位置を占める薬剤となる可能性がある。

E. 結論

痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として用いられる危険性に備えたバイオテロ対策の国際動向について調査した。痘瘡類似疾患、ヒトサル痘と牛痘ウイルス感染症がそれぞれアフリカと欧州で流行している。2018 年 DRC 東北部で発生している EVD 流行は発生から 10ヶ月が経過しても流行が続き、その規模は拡大傾向にある。EVD を含め 2019 年のラグビーワールドカップ、2020 年の東京オリンピック・パラリンピ

ックに備えて検査法の維持と必要に応じて治療法開発を行う必要が示唆される。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. *PLoS One* 13:e0192725, 2018
- 2) Suda Y, Chamberlain J, Dowall SD, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The Development of a Novel Diagnostic Assay That Utilizes a Pseudotyped Vesicular Stomatitis Virus for the Detection of Neutralizing Activity against Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Jpn J Infect Dis*71(3):205–208, 2018
- 3) 西條政幸. 新興ウイルス感染症とワクチン開発: 研究の最前線. *Neuroinfection* 23(1):56–61, 2018

2. 学会発表

- 1) 西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム: 感染症の危機管理・バイオテロ対策). 第 67 回日本感染症学会東日本地方会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018 年 10 月
- 2) 西條政幸. バイオテロと天然痘ウイルス. 第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会, 京都 2018 年, 10 月

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

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発

所属 東京大学医科学研究所附属病院
感染免疫内科・講師
研究分担者 鯉淵 智彦

研究要旨: 対応策の強化・充実が望まれるバイオテロに関して、ホームページのアップデートなどを通じて最新の情報提供や啓発活動を行った。今年度のアップデートは計 5 種の病態(野兔病, 炭疽, ブルセラ症, デング熱, チクングニア熱)に関して行った。ホームページの月間平均アクセス数は昨年度比で約 2 倍に増加した。啓発活動としては、日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会(東京)にてシンポジウム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」を開催した。4 名の演者の講演後には参加者とのディスカッションを行い、問題点を共有し、今後の対策強化策の在り方について議論した。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

安達英輔 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫
内科・助教

公表された情報のみを研究材料とするため、倫理面への特別な配慮は必要ない。

A. 研究目的

昨今の国際情勢を鑑みるとテロリズムへの懸念は弱まることはなく、生物製剤を用いるバイオテロに対しても十分な対応が必要である。特に 2020 年の東京オリンピック・パラリンピックを控えた日本では対策の強化や充実が望まれている。本研究では、バイオテロ対応ホームページを用いて、使用される可能性のある病原体の特徴や発生時の応急対応などを広く周知し、有事の際にその被害や混乱を最小限に留めることを最大の目的としている。また、関連団体と連携して平時からバイオテロに対する啓発活動を行うと共に、これらの活動を通じてより効果的なバイオテロ対策支援法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、啓発プログラム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」の開催を通じて、現状の問題点を把握し、今後の対策立案に役立てる。また、国内外の主要雑誌や学会などを通じて、バイオテロ関連疾患についての情報を収集し、ホームページに掲載した内容の妥当性・正確性等について確認する。新たなアウトブレイクが生じた場合には迅速に新知見を追加する。

C. 研究結果

昨年度から計画してきた啓発プログラムは、日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会(東京)にて、下記シンポジウムを平成 30(2018)年 10 月に開催した(図 1)。4 名の演者より、それぞれの視点から問題点や今後の在り方についての講演後に、参加者とのディスカッションを行った。バイオテロが想定される事態では微生物学的な確定診断がつきにくいことから、患者の症状から経験的に病原体を予測して対策を行う経験的症候群別予防策を行う必要性について再認識した。伊勢志摩サミットでの感染症強化サーベイランスは今後の対策立案に非常に参考になったが、2020 年オリンピックは規模や開催期間がこの数倍にのぼるため、それに応じた人員の確保が課題であること、地方衛生研究所や国立感染症研究所における病原体診断の整備についても改善の余地があること、などが浮き彫りとなった。議論内容は今後の対策に反映させていく必要がある。シンポジウム参加者には、本研究班が平成 29 年に作成した「バイオテロを疑うときシート」を配布し、バイオテロ対策への関心をさらに促した。なお、本シンポジウム参加人数は、300~400 名と推定される。

ホームページの内容の妥当性や正確性の評価は年間を通じて行っているが、今年度は平成 30(2018)年 11 月に野兔病、炭疽、ブルセラ症を改訂し、平成 31

【倫理面への配慮】

(2019)年 3 月には Dengue 熱, Chikungunya 熱を改訂した。特に, ブルセラ症では病原体の特徴から対応フローチャートまで全面的に見直した(図 2)。炭疽については検査方法と治療法の改訂, 野兔病は検査法の改訂, Dengue 熱と Chikungunya 熱は蚊媒介感染症の診療ガイドライン第 5 版(2019 年 2 月)の発行に伴う改訂(疫学情報の追加, 検査法の改訂)である。尚, 野兔病, 炭疽, ブルセラ症の改訂には本研究班研究分担者森川茂博士に多大なご協力を頂いた。

ホームページの閲覧数は平成 30(2017)年 5 月より集計している。図 3 に示すように今年度は明らかな増加傾向を示した。特に 10 月~11 月以降に著しく増加した。平成 30 年度の平均月間アクセス数は 1292 件/月であったが, 平成 31 年度は 2482 件/月で, 1.92 倍へ増加した。

D. 考察

日本感染症学会・化学療法学会との共催で行ったバイオテロ関連シンポジウムでは(10 月 24 日), 2 時間という限られた時間ではあるものの, 有意義な議論を展開することができた。多くの参加者とのディスカッションを通じ, 現状の把握と問題点の共有について, 一定の役割は果たせたと考えている。ホームページの充実については, 今年度は 5 つの病態(野兔病, 炭疽, ブルセラ症, Dengue 熱, Chikungunya 熱)について, 新たな知見と最新情報を追加した。フローチャートを改訂するなど, 閲覧者により見やすい内容になったと考えている。平成 30(2018)年 10 月以降のホームページ閲覧数の増加の要因は明らかではないが, シンポジウム開催時期と一致しており, その波及効果であった可能性もある。関連機関と協力してバイオテロ対策を広く効果的に周知する方法をさらに検討していく必要がある。

E. 結論

今年度のホームページアクセス数は増加傾向にあり, 情報提供源として一定の役割を果たしていることが確認できた。アクセス数は平成 30(2018)年 10 月のシンポジウム開催後に増加しており, このような周知活動がバイオテロへの認識向上に効果的である可能性が示唆された。2020 年には東京オリンピックが開催されるなどバイオテロ対策の重要性は今後も増大していくことが予想される。バイオテロに使用される病原体や各疾患の特徴などを閲覧できるホームページの継続的な改訂は今後も継続していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 鯉淵智彦(司会), シンポジウム 1「感染症の危機管理・バイオテロ対策」, 第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京(2018.10)

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

特になし

シンポジウム 1		10月24日(水) 13:00~15:00 第1会場 (B1F 天窓メース)
<p>共催：我が国で開発され、評価されている創製培養細胞ワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究班</p>		
<p>S1 感染症の危機管理・バイオテロ対策</p> <p>司 会：藤澤智彦（東京大学医学部附属病院内感染症内科） 中島一哉（大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科）</p>		
S1-1	バイオテロ対策総論	加東浩彦（防衛医科大学校防衛医学研究センター広域感染症疫学・制御研究部門）
S1-2	G7伊勢志摩サミットにおける強化感染症サーベイランス	谷口清尚（三重県立臨床研究部）
S1-3	東京オリンピック2020における感染症リスク評価と求められる対応	杉田謙介（国際医療福祉大学医学部公衆衛生学）
S1-4	高病原性病原体による感染症（バイオテロを含む）の検査体制と備え	西野政幸（国立感染症研究所）

図 1. バイオテロ関連シンポジウム(10月24日)



図 2. ブルセラ症 対応フローチャートの改訂

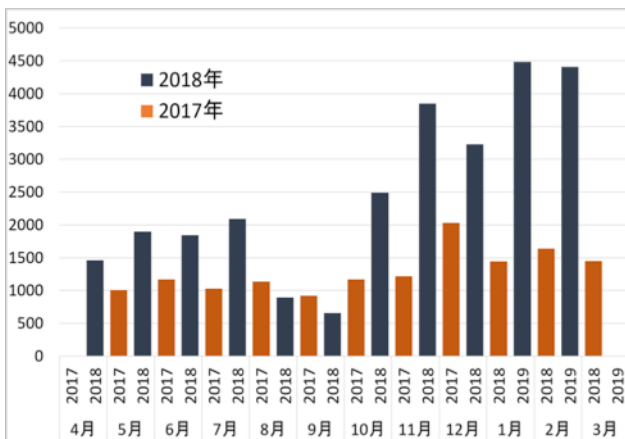


図 3. ホームページの月間アクセス数

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

バイオテロに関する公衆衛生対応の検討

所属 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
研究分担者 齋藤 智也

研究要旨: バイオテロ対策の国際的な動向を調査し、主に日本国内での公衆衛生対策のあり方を検討した。本年度は特に、近年の国際的なトピックとなっている、生物テロ対応における公衆衛生機関とセキュリティ機関(法執行機関やインテリジェンス機関)との連携についてそのあり方や、連携強化方策を検討した。本研究では、第一に、ドイツで開催されたグローバルヘルスセキュリティニシアチブに基づく会合における、生物テロに関するリスク・脅威評価会議に出席し、セキュリティ機関と連携した、生物テロの脅威・リスク評価手法の検討および現場対処方法について意見交換を行った。第二に、国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。これらの活動によって、検討すべき対処シナリオや、多機関による連携のあり方、連携強化のためのニーズ等に関する多数の示唆が得られた。これらの検討を踏まえ、今後国内の対処強化手法についてさらなる検討を進める。

A. 研究目的

日本では、2020 年には東京オリンピック・パラリンピックが開催される。また、その前年度にも G20 やラグビーW 杯が開催されるなど、注目度が高い国際イベントが連続しており、テロの脅威の高まりについても懸念されているところである。特に CBRNE 対策の強化が国内でも進められているところであり、生物テロ対策の強化も急務の一つである。

近年、生物テロ対策における公衆衛生機関とセキュリティ機関(法執行機関やインテリジェンス機関)との連携の重要性が国際的に広く認識されつつある。特に、2018 年 3 月に日本でも実施された、WHO による健康危機管理体制の外部評価「JEE(合同外部評価)」においても、評価項目の一つとして挙げられており、また、日本の評価においても、連携強化に関する提言が示されたところである。

本研究では、バイオテロ対策の国際的な動向を調査し、日本国内での対策のあり方を検討する。また、バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討として、特にセキュリティ機関との連携のあり方及び連携強化方策を検討する。

B. 研究方法

1. バイオテロ対策の国際的な動向の調査

生物テロ対策の動向についてドイツで開催されたグローバル・ヘルス・セキュリティ・アクショングループ(GHSAG)公衆衛生・安全保障専門家脅威・リスク評価ワークショップに出席し、セキュリティ機関と連携した、生物テロの脅威・リスク評価手法の検討および現場対処方法について意見交換を行った。また、関する情報収集を実施した。

2. バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討

国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。アンケート結果に基づき、連携強化手法についての検討を行った。

【倫理面への配慮】

該当しない。

C. 研究結果

1. バイオテロ対策の国際的な動向の調査

会議参加報告“グローバル・ヘルス・セキュリティ・アクショングループ 公衆衛生・安全保障専門家脅威・リスク評価ワークショップ”:

グローバルヘルスセキュリティニシアチブ(GHSI)にお

る生物テロのリスク・脅威評価手法の検討は 2010 年に開始した。セキュリティセクターとの機微情報の交換を目的に開始し、2012 年までの3年間のプロジェクトとして開始した。その後、2016 年 1 月には IS の化学剤所持疑惑を発端に、化学 WG と共同でリスク評価を行う ワークショップ(WS)が開催された。2017 年 4 月にもドイツ・ロベルトコッホ研究所(RKI)が主催で、セキュリティセクターと共に生物テロ対策を協議するワークショップ(“Collaborative Preparedness and Response to International CBRN Terrorism”)が開催され、生物テロ対策というコンテキストで GHSAG として行うべき事象を検討してきている。今回は、2017 年の会合のフォローアップとして、特に脅威リスク評価に議論の焦点を当て、再度、脅威とリスク評価の国際・国内的ニーズの検討とそこでの GHSI の役割を検討することを目的とした。

会議では、冒頭にドイツより、2018 年 6 月にドイツでリシン入り手製爆弾テロ作成未遂事件に対応した事例について報告された。ドイツでは初めての生物剤による事件だったが、公衆衛生と警察の協働フレームワークが事前に構築されていたことが有用だった事例として報告された。本事例に至るまでの経過として、インテリジェンスセクターと公衆衛生研究機関が脅威に関する情報を共有し、公衆衛生側が微生物学等技術的な情報を評価する立場にあったこと、そして脅威評価に基づき、2017 年に協働対応実働訓練を実施したこと、現場での証拠保全手法等を検討してきたこと、そして協働での現場対応に至った過程が紹介された。まとめると、生物テロは決して予期できない事象ではなく、歴史的背景や、脅威の抽出、脅威の増加、といったステップを積み重ねて、実働訓練を重ねてきたことによる成果だったことを紹介した。

続いて、各国の取り組みに関する紹介が行われた。カナダは、National Threat Risk Assessment の手法について、共通の方法論 AHRACA (All hazards Risk and Capability assessment) を用いて “Health Portfolio AHRCA” や “National security portfolio” を作成して、対処能力のギャップ分析を行ったり、関係機関とビジョンを共有したりしていることが紹介された。

フランスは、生物テロのための National Bio Risk Assessment (NBRA) を紹介した。関係政府機関と専門機関で、ヒト(国防・国家安全保障事務総局 SGDSN)、動物(食品環境労働衛生安全庁 ANSES)、植物(フランス国立農学研究所 INRA)に分けて分析しセキュリティ側からのインプットも得ながら定量的な評価を行っていると述べた。また、他国との評価情報の共有や相互でのバリデーションを行っていると事例もあると述べた。

ドイツは、脅威・リスク評価手法について、システムチッ

クに、信頼できるデータに基づき、専門家等の個人の意見に頼らず、エビデンスに基づき行う、という方針を述べた。評価情報は国家データベースとしてセキュリティセクターと共有しているという。評価において、振れ幅が特に大きいものは、そのパラメータに関する知見が足りない部分があるということなので、研究課題にしている、と述べた。

EC は、EU の健康危機管理枠組や CBRN 対策の概要を述べ、ユーロポールとの共同訓練の覚書があることや、CBRN 事例での公衆衛生とセキュリティの連携のベストプラクティスをまとめた文書(COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT: Bridging Security and Health: Towards the identification of good practices in the response to CBRN incidents and the security of CBR substances. COM(2009) 273)、(主に公衆衛生の内容だが)様々なリスク評価や優先順位付のガイダンス文書を紹介した。

日本からは、齋藤より、生物テロの脅威リスク評価については、2001 年の米国炭疽菌テロ後に厚生省(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)で行われたほかは、その後フォーマルな確立された方法論に基づく分析は報告されていないと述べた。ヘルス・セキュリティの連携推進状況については、セミナー等での啓発活動、そして川崎市での合同訓練事例を紹介。CDC—FBI ワークショップを年度内に開催予定であることも紹介。問題として、公衆衛生側がセキュリティと共同するにあたっての「コスト」の問題を提起した(添付資料 1)。

米国はヘルスとセキュリティの連携状況について概要(National response framework, CDC—FBI MOU, DHS での Material threat assessment など)を説明した。英国は National Risk Assessment を紹介した。リスクに対する認識を高めるために行なっているが、方法論は他国とそう変わらないとのことだった。また、英国の Counter terrorism strategy について紹介があった。そのほか、各国でのヘルスセクターとセキュリティセクター間の情報共有方法について、事例や考え方が紹介された。

2. バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討 会議開催報告“生物テロに対する警察/公衆衛生 合同対応に関する国際ワークショップ”:

本ワークショップは、生物テロを題材にして、特に警察と公衆衛生の対応上の連携に焦点を当てた、日本で初めて企画された種類のワークショップとなった。本ワークショップは、米国が 2001 年の同時多発テロ後に発生した炭疽菌郵送テロ事件への対応を教訓に、米・疾病対策センター(CDC)と連邦捜査局(FBI)が構築した「共同調査・捜査ワークショップ」が母体とな

っている。それにドイツの近年の訓練と実際の対応事例に関する講演を組み合わせ構成した。CDC から 2 名、FBI からは 3 名の講師を迎え、ドイツからは、国の公衆衛生機関であるロベルト・コッホ研究所とベルリン市警察からそれぞれ 1 名、計 7 名の講師を迎え、2 日間で 9 時間の講義と 3 時間の演習を実施した。米国のワークショップは、特に初動時の調査・犯罪捜査の観点に主眼を置いた机上演習等を構成するのに、ドイツは事件現場での警察と公衆衛生の協働対応に重きを置いた講演となり、生物テロ対策を、公衆衛生と警察の連携という観点から、包括的に学べる機会となった。

ワークショップには、2 日間で延べ 49 名が参加した。参加者は、厚労省、警察庁をはじめとする国レベルの機関に加え、東京都、神奈川県、千葉県 の 3 都県から、それぞれ公衆衛生と警察の関係者、特に実務者が参加した。参加者からの反応は良好で、参加者は、公衆衛生と警察のお互いの役割や業務手順を理解し、連携の意義と演習等の必要性を本ワークショップを通じて強く認識したことが明らかだった。同時に、訓練等の実施方法や枠組み形成、オペレーション実務の詳細の構築等、今後の様々な課題を認識する機会ともなった有意義なワークショップとなった。

詳細は報告書に記し、添付資料とした(添付資料 2)。

D. 考察

国際会議への出席を通じ、生物テロ対策における公衆衛生部局とセキュリティ部局の連携に関する関心が高まっており、また、ドイツの実事例で具体的なメリットが関係者に認識されていることが明らかになった。特に、公衆衛生部局とセキュリティ部局による合同脅威評価について、その意義が明らかになった。

生物テロ対策を行う上で、使われる可能性のある剤やシナリオを知らずして公衆衛生側は準備を進められない。一方で、セキュリティ側は生物剤が使われた際のインパクトを評価する知見を持たない。そのため、両機関が協働で脅威・リスク評価を行うことは欠かせない。通常、人間の頭の中には何かしらリスク評価モデルがあり、それに基づき漠然とリスク評価を行なってリスクを認識している。しかし、どのような根拠に基づき、そのリスク評価に至っているかは不明瞭で、リスク認識の共有は容易ではない。また、その評価にはしばしばバイアスがかかる。GHSAG が開発した脅威・リスク評価ツールは、考慮すべきパラメーターを明示的に示し、それぞれのパラメーターの重み付けを系統的に実施することで、バイアスを最小限に抑えて、その評価根拠が明らかな形でリスク・脅威評価を提示することができるツールである。リスク・脅威評価の方法論としては現時点でベス

トといえよう。このツールによって、共通のフレームワーク、そして共通の言語を用いて、セキュリティ・公衆衛生機関が相互にリスク認識を共有することができる。また、その分析結果は最も系統的かつ妥当な評価プロセスに基づくものと言えるだろう。また、脅威・リスク評価ツールは、脅威・リスク評価を行う上での知見に関するギャップを明確にする。Uncertainty が大きく、その項目によって評価結果が大きく異なるパラメーターについては、そのギャップを研究によって埋めるニーズが明確化される、という効用もある。脅威とリスクの評価は、日本ではしばしば「ブラックボックス」である。リスク評価は、政策形成過程の中で何かしら行われているとは思われるが、どのような項目に基づき、それぞれの項目にどのように重み付けされてその結論に達したのかが明らかでないことが多い。また、系統的な評価過程を経ずして、米英等諸外国のリスク評価の結論のみを盲目的に受け入れがちである。リスク・脅威評価の手法とその重要性について、国内でも今後理解が深まることが期待される。近年、系統的にリスク評価が国内で行われた事例としては、東京オリパラに向けた感染症リスクについて、英国のリスク評価手法を準用したものを各自治体で実施するよう進めている事例がある。

一方で、機微情報の共有には各国とも苦勞している様子が伺えた。公衆衛生側が機微情報を取り扱うには、セキュリティクリアランスや通信機材や情報取扱手順の整備等、さまざまな追加コストの負担も検討する必要があると考えられる。

国際ワークショップでは、米国の訓練パッケージおよびドイツのケーススタディにより、連携のニーズと課題を参加者が認識する機会となった。米国の訓練パッケージからは、特に探知の段階、犯罪捜査や疫学的アプローチによる原因究明の段階における情報共有と連携の必要性、ドイツの事例紹介からは、特に犯罪現場での具体的な連携課題について認識することができた。また、合同訓練を通じ、自治体の警察・公衆衛生部門が顔を合わせる良い機会となった。まずはこのような顔を合わせる機会が存在することが重要である。

今後取り組むべき事項としては、

- 定期的な勉強会等の開催：顔を合わせる機会、技術的交流を行う。特に、検体の取扱等のラボバイオセーフティ、感染管理の基本や捜査手順等を教示する内容など
- 対応手順の検討会の開催：シナリオベースで、シミュレーション演習形式で実施。「脅威・事象の検知」「現場対応」「犯人捜査」など
- 公衆衛生・警察・消防が、対応手順を記載した 1 枚紙を作成して共有する
- 感染症指定医療機関での感染症外傷患者(容疑者)の受け入れ訓練を実施する

といった内容が考えられた。

E. 結論

生物テロ対応について、公衆衛生機関とセキュリティ・法執行機関との連携の重要性が、予防的フェーズにおける脅威評価の観点、初動時における検知のための情報共有や合同捜査・調査の観点、現場対応時の合同対処の観点それぞれにおいて具体的に認識された。今後、国内の連携強化に向けた対応手順の具体的な検討や訓練等の強化方策を継続的に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料 1: Saito T. Strengthening Public Health – Security Interface: Recent Efforts in Japan. (グローバル・ヘルス・セキュリティ・アクショングループ (GHSAG) 公衆衛生・安全保障専門家脅威・リスク評価ワークショップでの発表資料)

添付資料2: 生物テロに対する警察/公衆衛生合同対応に関する国際ワークショップ開催報告書

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良

所 属 国立感染症研究所
ウイルス第一部・室長
研究分担者 下島 昌幸

研究要旨:

ニパウイルスは致命率の高い感染症を引き起こし、その予防法や治療法で確立されたものはないため、バイオテロで用いられうる病原体である。バイオテロ発生において、実験室診断は用いられた病原体の特定やバイオテロの規模の把握を可能にする。病原体を特定する実験室診断の準備とその安全な実施が重要である。

バイオテロ対策の 1 つである実験室診断を安全に行なうため、ニパウイルスを想定し、検体処理条件(ウイルス不活化条件)を明らかにした。

ウイルスを添加したヒト血清を熱処理あるいは紫外線処理のみではウイルスの不活化は十分ではなかったが、併用により完全なウイルスの不活化が得られた。血清学的な実験室診断を安全に行なうための検体処理条件の 1 つを明らかにできた。最新情報に基づいた実験室診断の向上や遺伝子検出のための検体処理条件の検討も必要である。

研究協力者

渡辺俊平・岡山理科大学・准教授

するため、処理した血清を Vero 細胞へ接種し、3 回細胞を継代し、この間の細胞変性効果の出現の有無で判断した。熱と紫外線の双方の処理も行なった。いずれも 3 点ずつで行なった。

A. 研究目的

ニパウイルスは致命率の高い感染症を引き起こし、その予防法や治療法で確立されたものはないため、バイオテロで用いられうる病原体である。バイオテロ発生において、実験室診断は用いられた病原体の特定やバイオテロの規模の把握を可能にする。病原体を特定する実験室診断の準備とその安全な実施が重要である。バイオテロ対策の 1 つである実験室診断を安全に行なうため、ニパウイルスを想定し、検体処理条件(ウイルス不活化条件)を明らかにする。

【倫理面への配慮】

該当なし

B. 研究方法

検体にニパウイルスが含まれると想定し、ニパウイルスを添加したヒト血清を熱処理(56°C, 30 分)あるいは紫外線処理(312nm, 2.5mW, 30 分)した。生きたニパウイルスの存在の有無を判断

C. 研究結果

検体にニパウイルスが含まれると想定し、実験室診断を行なうための検体処理条件(ウイルス不活化条件)を検討した。ウイルスを添加したヒト血清を熱処理(56°C, 30 分)あるいは紫外線処理(312nm, 2.5mW, 30 分)のみではウイルスの不活化は十分ではなかった(それぞれ 2/3, 1/3 のチューブで不完全)が、併用により完全なウイルスの不活化が得られた(図 1)。

D. 考察

ニパウイルス感染症を疑う事例において、血清

学的な実験室診断を安全に行なうための検体処理条件を明らかにできた。

E. 結論

最新情報に基づいた実験室診断の向上や遺伝子検出のための検体処理条件の検討も必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tani H, Komeno T, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Shimojima M, Uda A, Morikawa S, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. *PLoS One*. 2018 Oct 26;13(10):e0206416. doi: 10.1371/journal.pone.0206416. eCollection 2018.
- 2) Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M, Shinomiya H. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J Infect Chemother*. 2018 Oct;24(10):802-806. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.007. Epub 2018 Jul 13.
- 3) Demetria C, Smith I, Tan T, Villarico D, Simon EM, Centeno R, Tachedjian M, Taniguchi S, Shimojima M, Miranda NLJ, Miranda ME, Rondina MMR, Capistrano R, Tandoc A 3rd, Marsh G, Eagles D, Cruz R, Fukushi S. Reemergence of Reston ebolavirus in *Cynomolgus* Monkeys, the Philippines, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jul;24(7):1285-1291. doi: 10.3201/eid2407.171234.
- 4) Yamada S, Shimojima M, Narita R, Tsukamoto Y, Kato H, Saijo M, Fujita T. RIG-I-Like Receptor and Toll-Like Receptor Signaling Pathways Cause Aberrant Production of

Inflammatory Cytokines/Chemokines in a Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection Mouse Model. *J Virol*. 2018 Jun 13;92(13). pii: e02246-17. doi: 10.1128/JVI.02246-17. Print 2018 Jul 1.

- 5) Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *J Infect Chemother*. 2018 Aug;24(8):597-601. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.005. Epub 2018 Apr 5.
 - 6) Matsumoto C, Shinohara N, Furuta RA, Tanishige N, Shimojima M, Matsubayashi K, Nagai T, Tsubaki K, Satake M. Investigation of antibody to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in blood samples donated in a SFTS-endemic area in Japan. *Vox Sang*. 2018 Apr;113(3):297-299. doi: 10.1111/vox.12629. Epub 2018 Jan 22.
 - 7) Suda Y, Chamberlain J, Dowall S, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The development of a novel diagnostic assay that uses a pseudotyped vesicular stomatitis virus for the detection of neutralising activity to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Jpn J Infect Dis*. 2018 May 24;71(3):205-208. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.354. Epub 2018 Apr 27.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Tomoki Yoshikawa, Satoshi Taniguchi, Hirofumi Kato, Hikaru Fujii, Miho Shibamura, Shumpei Watanabe, Kazutaka Egawa, Takuya Inagaki, Satoko Sugimoto, Supranee Phanthanawiboon, Shizuko Harada, Takeshi Kurosu, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Souichi Yamada, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Protection of mice from a lethal challenge with SFTS virus by immunization with a novel recombinant LC16m8 expressing SFTS virus genes. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1-2-07)
 - 2) Shuetsu Fukushi, Satoshi Taniguchi, Shumpei Watanabe, Takeshi Kurosu, Tomoki

- Yoshikawa , Masayuki Shimojima , Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. Re-emergence of Reston Ebola virus in *Cynomolgus* monkeys in the Philippines, 2015. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1-2-19)
- 3) Ryotaro Nouda , Takahiro Kawagishi , Yuta Kanai, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Yoshiharu Matsuura , Takeshi Kobayashi. Fusogenic bat-borne orthoreovirus p17 protein regulates viral replication in a host-specific manner. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (W1-6-03)
 - 4) Satoshi Taniguchi , Tomoki Yoshikawa , Masayuki Shimojima , Shuetsu Fukushi , Takeshi Kurosu, Hideki Tani, Fumihiro Kato, Takahiro Maeki , Shigeru Tajima , Chang-Kweng Lim , Shigeru Morikawa , Masayuki Saijo. Study of the role of untranslated regions of the S segment genome of Lymphocytic Choriomeningitis Virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2-4-09)
 - 5) Eun-Sil Park, Masayuki Shimojima, Tomoki Yoshikawa, Noriyo Nagata, Naoko Iwata , Shuetsu Fukushi , Shumpei Watanabe , Yasushi Ami, Takeshi Kurosu, Ken Maeda, Koichi Imaoka , Masayuki Saijo , Shigeru Morikawa. SFTS virus causes lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome in cats. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2-4-10)
 - 6) Supranee Phanthanawiboon, Takeshi Kurosu, Masayuki Shimojima , Shuetsu Fukushi , Tomoki Yoshikawa , Shumpei Watanabe , Tadaki Suzuki, Noriyo Nagata, Naoko Iwata-Yoshikawa , Masayuki Saijo. Hematopathogenesis of chimeric dengue mouse model. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2-6-02)
 - 7) Takeshi Kurosu, Daisuke Okuzaki, Shuetsu Fukushi , Masayuki Shimojima , Supranee Phanthanawiboon , Masayuki Saijo. Inflammation amplifier plays a critical role in severe dengue hemorrhagic fever. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2018, Kyoto (W2-6-06)
 - 8) Masayuki Shimojima , Taishi Onodera , Yoshimasa Takahashi , Satoko Sugimoto , Shuetsu Fukushi, Takeshi Kurosu, Tomoki Yoshikawa , Masayuki Saijo. Therapeutic effects of human monoclonal antibodies to SFTS virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 30, 2018, Kyoto (W3-5-13)
 - 9) Takahiro Kawagishi , Yuta Kanai , Yusuke Sakai, Ryotaro Nouda, Hideki Tani, Masayuki Shimojima , Masayuki Saijo , Yoshiharu Matsuura , Takeshi Kobayashi. Nelson Bay reovirus σ C body domain is associated with strain-specific differences in viral replication. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 30, 2018, Kyoto (W3-6-03)
 - 10) Motohiko Ogawa, Yoshitaka Shirasago, Shuji Ando, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Masayoshi Fukasawa. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-AV-29)
 - 11) Hikaru Fujii, Hideki Tani, Kazutaka Egawa, Satoshi Taniguchi , Tomoki Yoshikawa , Chang-Kweng Lim, Mutsuyo Takayama-Ito, Takahiro Maeki, Takeshi Kurosu , Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa , Masayuki Saijo. Establishment of an animal model of Heartland virus infection and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 in vitro and in vivo. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-AV-31)
 - 12) Miyuki Kimura , Kazutaka Egawa , Masayuki Shimojima , Hikaru Fujii , Hiroshi Yamada , Long Tan, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo, Hideki Tani. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the Heartland virus envelope protein. The 66th

Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 28, 2018, Kyoto (P1-VE-09)

- 14) 下島昌幸, 谷口怜, 網康至, 永田典代, 福士秀悦, 黒須剛, 渡辺俊平, 谷英樹, 福間藍子, 岩田奈織子, 西条政幸 重症熱性血小板減少症候群 SFTS の霊長類致死モデル SFTS 研究会 2018年9月 東京
- 15) 藤井ひかる, 谷英樹, 谷口怜, 吉河智城, 林昌宏, 伊藤睦代, 前木孝洋, 黒須剛, 福士秀悦, 下島昌幸, 宇田晶彦, 米納孝, 古田要介, 森川茂, 西条政幸 SFTSV および HRTV 感染におけるリバビリンおよびファビピラビルの抗ウイルス効果の比較(シンポジウム) SFTS 研究会 2018年9月 東京
- 16) 末盛浩一郎, 東太一, 山中篤志, 姫路大輔, 川村昌史, 葉久貴司, 大毛宏喜, 谷口智宏, 今滝修, 高橋徹, 石田正之, 日高道弘, 金子正彦, 池田賢一, 上国料千夏, 垣花泰之, 石丸敏之, 竹中克斗, 下島昌幸, 河野茂, 西条

政幸, 安川正貴 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討(シンポジウム) SFTS 研究会 2018年9月 東京

17) Masayuki Shimojima. Epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome. 15th Taiwan-Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports. Sep 3-4, 2018, Taipei

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

- ニパウイルスもバイオテロで用いられる
- 実験室診断の安全な実施の確保

成果

- 疑似検体におけるウイルスの完全な不活化は熱処理と紫外線処理の併用で得られることが判明
 - 熱処理のみ(56°C, 30分)では不完全
 - 紫外線処理のみ(312nm, 2.5mW, 30分)でも不完全

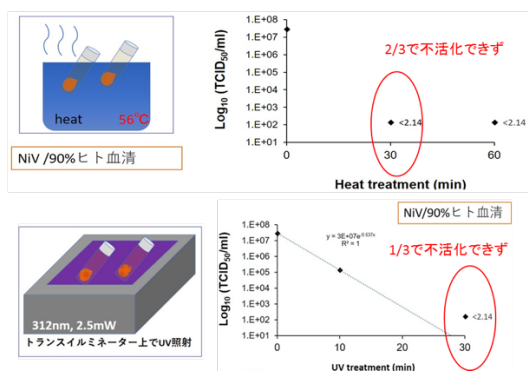


図1. 平成 30 年度に実施されたニパウイルスの不活化条件の検討

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

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

所 属 KMバイオロジクス株式会社
研究開発本部 製品開発部 部長
研究分担者 園田 憲悟

研究要旨:

LC16m8 は世界で 2 つしかない第 3 世代のワクチン(安全性が高い弱毒株由来)の一つで、且つ、現在世界で唯一、安定的な生産・供給体制が整備された痘そうワクチンであることから、国際的にも注目されている。本邦の国際貢献海外派遣先であるアフリカ地域では、サル痘ウイルスの散発的な流行が報告されており、近年の調査ではヒトからヒトへの伝播が発生し、痘そうワクチン未接種の若い世代に発症者が多いことが報告されている。そこで、痘そうワクチン LC16m8 を 1 回接種された成人初回接種者について調査した結果、痘そうワクチン LC16m8 は、米国で承認、備蓄されている第 1 世代の痘そうワクチンである Dryvax と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。一方で、その持続については、Dryvax と同様に、経時的な減衰傾向が認められた。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

新村 靖彦・KMバイオロジクス株式会社研究開発本部製品開発部開発第四課・課長

A.研究目的

細胞培養痘そうワクチン LC16m8 は、有効性を保持しながら弱毒化に成功した第 3 世代の弱毒生ウイルスワクチンで、本邦では 1975 年に製造承認が認可された(凍結乾燥製剤は 1980 年に認可された)。

当時の痘そうワクチンの定期接種は、小児に対して予防目的で池田株、大連 I 株や LC16m8 の親株である Lister 株が 3 期、3 回の接種が実施されていたが、WHO(世界保健機関)の天然痘根絶計画が進み、日本では 1976 年に痘そうワクチンの定期接種が中止となった。

本邦の国際貢献では、国連の平和維持活動(PKO)への積極的貢献活動が行われ、自衛隊及び医療従事者等の関係者のアフリカ、中東への派遣が行われている。アフリカ地域では、WHO の報告によると、1981 年から 1986 年及び 1996 年から 1997 年に数百例規模のヒトでのサル痘ウイルスの大流行(アウトブレイク)が発生し、その後も散発的なアウトブレイクが発生している。近年では特に患者からその家族へのウイルス伝播、つまり、ヒトからヒトへの感染が患者発生地域における流行拡大に起因していること、また、痘そうワクチン未接種の若い世代において発症者が

多いことが報告されている(Rimoin et al. 2010, Nolen, et al. 2016)。

以上の背景より、痘そうワクチン LC16m8 を 1 回接種された成人対象者においてサル痘ウイルスに対する中和抗体の獲得状況の調査が必要と考え、平成 28 年度より調査研究を開始している。今年度は中和抗体の持続状況の調査を実施した。

B.研究方法

本調査研究では、過去に種痘歴の無い健康成人(初回接種者)において米国承認備蓄ワクチン Dryvax を比較対照として 2004~2005 年に米国で実施された細胞培養弱毒痘そうワクチン LC16m8 の第 I/II 相無作為二重盲検臨床試験で取得され、平成 29 年度の調査対象者として選定した被験者(LC16m8 接種者 23 名及び Dryvax 接種者 7 名)の保存血清検体(各被験者のワクチン接種後 60 日目、180 日目または 360 日目の採取血清)を用いて実施した。なお、調査対象者は各ワクチン接種群の被験者のうち、接種後 30 日目に採取した血清中のワクチニアウイルス NYCBH 株に対する中和抗体価(Anti-NYCBH PRNT₅₀)が 320 から 1280 の範囲の者から両群で高低の偏りが可能な限り無いように選定した(表 1)。

サル痘ウイルスに対する中和抗体価測定は米国の試験受託機関である Southern Research (2000 9th Avenue South, Birmingham, AL 35205, USA)へ委託し、供試検体は盲検状態で提供した。測定は研究者分担

者が承認した試験プロトコル及び Southern Research 社の作業手順書(SOP)に従い、Vero E6 細胞を用いて実施され、血清中のサル痘ウイルス(Zaire-79 株)に対する中和抗体価(Anti-Monkeypox PRNT₅₀)を50%プラーク減少法により算出した。

【倫理面への配慮】

本調査研究は、KMバイオロジクス株式会社の研究倫理審査委員会の審査を受け、2018年8月23日付で研究期間延長承認を得て実施した(受付番号17-05)。また、個人を特定できないように措置を講じた上で研究を実施した。

C.研究結果

細胞培養弱毒生痘そうワクチンLC16m8を1回接種された成人被験者が獲得したサル痘ウイルスに対する中和抗体応答の持続状況を調査するために、過去に種痘歴の無い健康成人において米国承認備蓄ワクチン Dryvax を比較対照として2004~2005年に化血研が米国で実施した細胞培養弱毒生痘そうワクチンLC16m8の第I/II相無作為二重盲検臨床試験で取得され長期間凍結保存しているヒト血清を用いて、サル痘ウイルスに対する中和抗体価測定を実施した。各被験者のワクチン接種後60日目、180日目または360日目の採取血清における Anti-Monkeypox PRNT₅₀を表1に示す。次に、今回調査した各被験者のワクチン接種後最長時点(180日目または360日目時点)での中和抗体陽性率は、Anti-Monkeypox PRNT₅₀が ≥ 10 を陽性基準とした場合、LC16m8群では17%(4/23)、Dryvax群では43%(3/7)であり、両群は同等であった。また中和抗体陽性者における Anti-Monkeypox PRNT₅₀の幾何平均(GMT)は、LC16m8群では17、Dryvax群では66であった(表2)。

D.考察

本研究により、過去に種痘歴の無い健康成人において、痘そうワクチンLC16m8は米国で承認、備蓄されている第1世代痘そうワクチンであるDryvaxと同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された(平成29年度報告済み)。1980年の天然痘撲滅宣言を受けて、全世界での痘そうワクチン接種が中止され、本邦においても1976年に痘そうワクチン定期接種が中止され、40歳以下の世代では痘そうワクチン接種歴が無く、また既接種者においても本研究班でのこれまでの研究成果で示されているように、ワクチニアウイルス Lister 株等のポックスウイルスに対する中和抗体が接種後の年数を経て徐々に陰性化しているヒトの割合が高まりつつあることが懸念される。また、アフリカ地域のサル痘アウトブレイ

クでは痘そうワクチン未接種の若い世代において発症者が多いことが報告されている。そこで、痘そうワクチンLC16m8により誘導されたサル痘ウイルスに対する中和抗体応答の持続について調査した結果、LC16m8接種群ではDryvax接種群と同様に、経時的な減衰傾向が認められ、陽性率は共に50%を下回った。なお、本調査では対象とする検体調達の困難さから、採取以降約15年間にわたり凍結保管しているヒト血清を用いたため、長期保管中の検体特性の経年劣化による影響は否定できない。

E.結論

細胞培養弱毒生痘そうワクチンLC16m8を1回接種された過去に種痘歴の無い成人被験者について調査した結果、痘そうワクチンLC16m8は、米国で承認・備蓄されている第1世代の痘そうワクチンであるDryvaxと同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。一方で、その持続については、Dryvaxと同様に、経時的な減衰傾向が認められた。一方で、痘そうワクチンLC16m8により誘導されたサル痘ウイルスに対する中和抗体応答については、その持続を含めて、調査対象者数を増やし成績を補充するなど、更なる調査研究が必要であると考えられた。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) Yasuhiko Shinmura, Shota Takagi, Masaya Yoshimura, Kazuhisa Kameyama, Kengo Sonoda, Yoichiro Kino, Sutee Yoksan, Takashi Fujii, Single administration of live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, induced long-lasting (>2 years) neutralizing antibody against all four serotypes in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017
- 2) Shota Takagi, Masaya Yoshimura, Kazuhisa Kameyama, Yasuhiko Shinmura, Kengo Sonoda, Yoichiro Kino, Takashi Fujii, Evaluation of the effect of pre-existing immunity against dengue on neutralizing antibody response induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017
- 3) 吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園

田憲悟, 来海和彦, 4価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第54回日本ウイルス学会九州支部総会、2017年

- 4) 吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園田憲悟, 城野洋一郎, 藤井隆, 4価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会、2017年
- 5) Yasuhiko Shinmura, Yoichiro Kino, Sutee Yoksan, Kengo Sonoda, Single dose of live attenuated tetravalent dengue vaccine elicits well-balanced immune response for all four serotypes without viremia in monkeys, The 6th Asian Vaccine Conference 2017
- 6) Hiroyuki Yokote, Kengo Sonoda, Japanese Vaccine Development. U.S. – JAPAN ANNUAL MEDICAL BIODEFENSE RESEARCH SYMPOSIUM, 2016
- 7) Kengo Sonoda, Session I: Manufacturing for Investigational Products, Chemical Manufacturing Control for Submission, 16th Thailand Towards Excellent in Clinical Trials Annual Meeting 2016
- 8) Kengo Sonoda, Session I: Manufacturing for Investigational Products, Manufacturing for Investigational Products, 16th Thailand Towards Excellent in Clinical Trials Annual Meeting 2016
- 9) Kengo Sonoda, Experiments of Vaccine Development for Flavivirus Infectious Diseases. Workshop on Cooperation Studies for Zika Virus between Japan and Brazil, 2016

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

表 1. 痘そうワクチン接種後のサル痘ウイルスに対する各被験者の中和抗体価

Sample ID*	Vaccine	平成 29 年度調査成績（報告済）			平成 30 年度調査成績	
		Days after vaccination	Anti-NYCBH PRNT50	Anti-Monkeypox PRNT50	Days after vaccination	Anti-Monkeypox PRNT50
HS001	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS002		30	320	23	180	<10
HS003	Dryvax	0	<10	<10	180	<10
HS004		30	320	157	360	<10
HS005	LC16m8	0	10	<10	180	<10
HS006		30	320	<10	360	<10
HS007	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS008		30	320	123	360	13.4
HS009	Dryvax	0	<10	<10	180	222.1
HS010		30	1280	<10	360	75.9
HS011	LC16m8	0	<10	<10	180	36.5
HS012		30	320	138	360	29.9
HS013	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS014		30	320	39	360	<10
HS015	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS016		30	320	<10	360	<10
HS017	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS018		30	320	30	360	<10
HS019	LC16m8	0	10	<10	60	<10
HS020		30	640	23	180	<10
HS021	LC16m8	0	<10	<10	180	19
HS022		30	320	27	360	14.7
HS023	Dryvax	0	<10	<10	60	80
HS024		30	320	204	360	117
HS025	Dryvax	0	20	<10	180	<10
HS026		30	640	74	360	<10
HS027	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS028		30	320	80	360	<10
HS029	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS030		30	640	26	180	<10
HS031	Dryvax	0	<10	<10	180	<10
HS032		30	320	150	360	<10
HS033	Dryvax	0	20	<10	60	93.5
HS034		30	1280	192	180	33.1
HS035	LC16m8	0	10	<10	180	<10

Sample ID*	Vaccine	平成 29 年度調査成績（報告済）			平成 30 年度調査成績	
		Days after vaccination	Anti-NYCBH PRNT50	Anti-Monkeypox PRNT50	Days after vaccination	Anti-Monkeypox PRNT50
HS036		30	320	64	360	<10
HS037	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS038		30	640	<10	180	<10
HS039	LC16m8	0	20	19	180	17.2
HS040		30	640	120	360	16.9
HS041	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS042		30	640	155	360	<10
HS043	LC16m8	0	10	<10	180	<10
HS044		30	640	111	360	<10
HS045	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS046		30	640	<10	360	<10
HS047	Dryvax	0	10	<10	180	<10
HS048		30	320	103	360	<10
HS049	LC16m8	0	80	<10	180	<10
HS050		30	640	129	360	<10
HS051	LC16m8	0	<10	<10	180	<10
HS052		30	320	<10	360	<10
HS053	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS054		30	640	71	180	<10
HS055	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS056		30	320	82	180	<10
HS057	LC16m8	0	80	<10	180	<10
HS058		30	320	26	360	<10
HS059	LC16m8	0	<10	<10	60	<10
HS060		30	320	73	180	<10

* Sample ID は平成 29 年度に付与した HS 連番を示す。

表 2. 痘そうワクチン接種後のサル痘ウイルスに対する中和抗体陽性率

Vaccination	Anti-NYCBH PRNT		Anti-Monkeypox PRNT			
	LC16m8	Dryvax	LC16m8		Dryvax	
N	23	7	23		7	
Days after vaccination	30	30	30	180 or 360	30	180 or 360
Seroconversion Rate*	100% (23/23)	100% (7/7)	78% (18/23)	17% (4/23)	86% (6/7)	43% (3/7)
GMT**	420	525	35	17	86	66

*10 倍以上の中和抗体価を獲得した者を陽性と判定

**GMT: Geometric mean titer (中和抗体陽性者の抗体価のみを対象とした)

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究

所属 国立感染症研究所・感染病理部・室長
研究分担者 永田 典代

研究要旨:サル痘ウイルスがマウスに不顕性感染することを利用し、好中球枯渇マウスにおける重症化機序を明らかにする。サル痘ウイルスの皮下接種はマウスに明らかに病変を起こさないが、好中球の枯渇処理はウイルス増殖と病変形成を亢進し、感染後の好中球増多、炎症性サイトカイン・ケモカインの高発現を引き起こした。そこで、肝組織におけるクッパー細胞の活性化に着眼し、ウイルス感染の影響の評価を試みた。その結果、好中球枯渇群において有意な肝クッパー細胞の活性化が示された。

研究協力者

岩田奈織子・佐藤由子・長谷川秀樹
国立感染症研究所 感染病理部
福士秀悦・吉河智城・西條政幸
国立感染症研究所 ウイルス第一部

A. 研究目的

痘瘡ワクチンの副反応の発現機構を病理学的に理解するため、オルソポックスウイルス感染症の重症化とウイルス伝播力の変化に関わる宿主側因子を明らかにする。具体的には、サル痘ウイルスがマウスに不顕性感染することを利用し、その重症化機序について好中球枯渇マウスを利用し免疫学的、病理学的、ウイルス学的に明らかにする。昨年度までに、サル痘ウイルスの皮下接種はマウスに明らかに病変を起こさないが、好中球の枯渇処理はウイルス増殖と病変形成を亢進し、感染後の好中球増多と、主に単球系の炎症性サイトカイン・ケモカインの高発現を引き起こすことが判明した。そこで、肝組織におけるクッパー細胞の活性化に着眼し、ウイルス感染後の影響について組織学的に評価した。

B. 研究方法

1. 組織材料

昨年度までに実施した感染実験の組織標本を用いて解析を進めた。感染実験は次の通りである。BALB/c マウス(日本エスエルシー、接種時 14 週齢メス)を準備し、国立感染症研究所のバイオリスク管理委員会規定に従い、ABSL3 施設にて感染実験を行った。ウイルスは、サル痘ウイルスの Zr-599 株

を用いた。好中球枯渇のため、抗マウス Ly6G 抗体(1A8, BioXcell 社)を、また、アイソタイプコントロールとして rat IgG2a(BioXcell 社)を用いた。これらの抗体をマウスの腹腔内に投与し(一匹あたり 500 µg/500 µL)、半日後にウイルス液(一匹あたり 2×10^5 PFU ウイルス量/100 µl)を頸背部に皮下接種した。対照群には細胞培養液を接種した(各群 10 匹、合計 4 群)。その後、接種 2, 4, 7, 10, 13 日目に抗体投与を行った。16 日間、臨床症状と体重変化を観察した(n=6)。ウイルス接種 3, 7, 10, 16 日目に一部の動物を安楽殺し、心臓採血後に解剖し材料を採取した(n=4-6)。常法どおり 10%ホルマリン緩衝液で浸漬固定した組織をパラフィン包埋し、組織切片を得た。

2. 免疫組織化学法と画像解析法

活性化マクロファージのマーカーである Iba-1 抗原のパラフィン包埋組織上の検出を免疫組織化学法により行った。pH6.0 抗原賦活化液(ニチレイ)を用いて 121 度 10 分の抗原賦活化処理後、一次抗体には抗 Iba-1 ポリクローナル抗体(Wako)を用いた。ポリマー法によるペルオキシダーゼ標識を行い、ジアミノベンチジンによる可視化後、対比染色にはマイヤーのヘマトキシリンを用いた。

検索対象は中心静脈を撮影中心とした顕微鏡撮影デジタル画像で、撮影倍率 400 倍で画像を得た。計算上、対象面積はおよそ 150,000 µm²であった。各個体の肝組織切片から 3 カ所を撮影した。色域選択による抗原陽性部位の抽出には、画像解析ソフト Neurolucida (MBF Bioscience)を用い、抽出した画像から解析ソフト Neurolucida explorer (MBF

Bioscience)による面積の自動計算を行った。各個人の平均値を統計解析に用いた(n=6)。統計解析は統計解析ソフト Prism 7 (MDF)を用いた。

【倫理面への配慮】

今年度内に動物実験の実施はなく、倫理面で配慮しなければならない事項はなかった。

C. 研究結果

接種 16 日目の肝組織を HE 染色で評価したところ、ウイルス接種群において腫大したクッパー細胞が散見された(データは示さない)。抗 Iba-1 抗体を用いた免疫組織化学法により、肝の類洞内に Iba-1 抗原を検出した(図 A)。抗原陽性部位を色域選択(RGB スペクトル R,G,Bはそれぞれ 197, 176, 147 とした)によってトレースし、その輪郭内の面積を自動計算により算出し各群における面積値を比較した(図 B)。その結果、抗原陽性面積によるクッパー細胞の活性化の評価はそれぞれ次の様になった。

非感染群において、アイソタイプコントロール投与と Ly6G 抗体投与によるクッパー細胞の活性化への影響に有意な差はみられなかった(p=0.20)。また、アイソタイプコントロール群に対するウイルス接種の影響としては、感染によるクッパー細胞の活性化が有意にみられた(p=0.013)。Ly6G 抗体投与後のウイルスの皮下接種により、クッパー細胞の活性化はいずれの群に対しても有意であり(p<0.01)、好中球の枯渇によって、肝臓内のクッパー細胞に対する感染の影響が強く認められることが示された。

D. 考察

昨年度報告したように、アイソタイプコントロール処理後のウイルス接種群では、IL-12 と IFN- γ の軽度の上昇を認めた。一方、好中球枯渇処理群ではウイルス接種 10 日目に IL-12 の高値がみられ、16 日目には MIP-1 α , GM-CSF, IL-2 と IFN- γ の有意な上昇が見られた。いずれも血中の単球系ケモカイン・サイトカインの上昇であったことから、単球系細胞の活性化が示唆されていた。そこで今年度は、組織中の単球・マクロファージに着眼することとした。HE 染色による組織の評価結果から、肝組織の評価が容易と判断し、肝組織内のクッパー細胞の活性化について組織上での評価を試みた。

Iba1 (別名 : G1, Daintain/AIF-1)は、単球あるいはマクロファージの細胞質で発現し、炎症応答に関与するタンパク質であり、マクロファージの活性化に関与することが知られている。そのため、活性化マクロフ

ージやマイクログリアのマーカーとしてよく利用されている。一方、細胞の活性化についての形態的評価は困難で、主観的となるため、Iba-1 抗原陽性部位の面積値を評価対象とすることとした。

その結果、Iba-1 抗原の陽性面積値は、ケモカイン・サイトカイン反応の結果と一致した。本解析法は、ポックスウイルス感染後の宿主応答を組織学的に調べる上で新たな指標となりえる。今回の結果についてはウイルス動態とともにその意義を考察する必要がある。血中及び臓器中のウイルス感染動態を検索予定であるが、現在、検出系について評価中である。

E. 結論

サル痘ウイルス感染マウスモデルにおいて、好中球の枯渇は、肝臓内のクッパー細胞の強い活性化を引き起こした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. J Virol. 2019. 93(6) doi: 10.1128/JVI.01815-18.
- 2) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. J Virol. 2019. 93(6). doi: 10.1128/JVI.01818-18.

2. 学会発表

該当なし

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

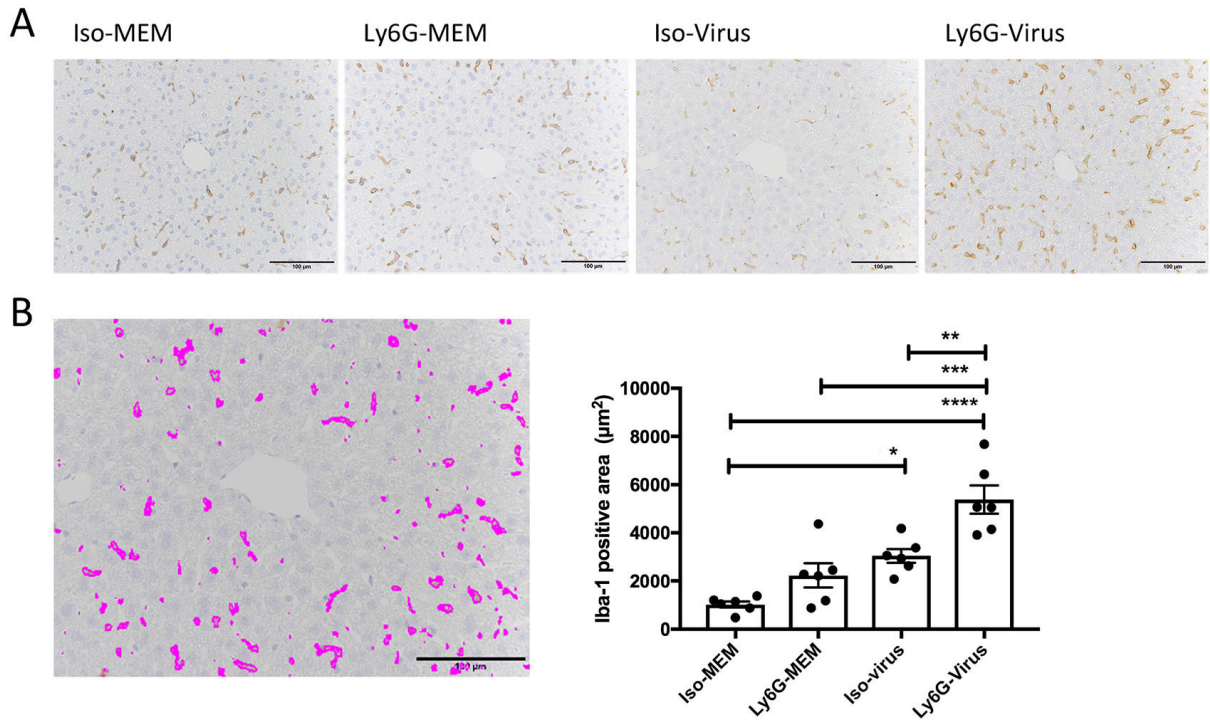


図 サル痘ウイルス皮下接種 16 日目の肝組織における Iba-1 陽性細胞の評価. A. 抗 Iba-1 抗体を用いた免疫組織化学法の組織像. 中心静脈を撮影中心として, 撮影倍率 400 倍の画像(面積 約 150,000 μm^2)を得た. Iso-MEM, アイスotypeコントロール処理後細胞培養液接種; Ly6G-MEM, 好中球枯渇後細胞培養液接種; Iso-Virus, アイスotypeコントロール処理後ウイルス接種; Ly6G-Virus, 接種好中球枯渇処理後ウイルス. 各群 n=6. B. 左図 Iba-1 抗原陽性部位を色域により抽出しトレースした画像. 右図 トレース画像から面積を算出し, Iba-1 陽性面積とし One-way ANOVA 解析により比較解析した. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; ****, $p < 0.0001$.

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

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

所属 国立感染症研究所・獣医科学部・部長
研究分担者 森川 茂

研究要旨: *Lister* 株から低温馴化により LC16 株, LC16mO 株を経由して樹立された, 安全性の高い痘そうワクチン製造用株である LC16m8 株は, 継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型 (medium size plaque; MSP) の性状を保つウイルスが出現する. MSP は *b5r* 遺伝子の 1 塩基欠失を相補する変異ウイルスであり, その変異のパターンは 1 塩基挿入や 4 塩基挿入等, 複数あることが分かっている. バイオアッセイで得られる MSP の出現頻度・パターンの解析結果と同様な結果が次世代シーケンス(NGS)解析により得られる. MSP のうち, 主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し, LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした. 参照細胞培養ワクチン Lot を RK13 細胞での増幅/Vero E6 細胞での増殖を 3 サイクル行い, 開発した定量的 PCR を実施した. バイオアッセイからはいずれの Lot においても 3 回継代することによって MSP 頻度が 100%まで増加することが分かった. また, 定量的 PCR からは各 Lot において主な MSP が検出できた. 今後, 次世代シーケンス解析による定量的 PCR の結果との比較が必要である.

研究協力者: 朴ウンシル, 奥谷晶子, 宇田晶彦(同, 獣医科学部), 吉河智城, 西條政幸(同, ウイルス第一部)

A. 研究目的

細胞培養痘そうワクチンの製造株であるワクシニアウイルス LC16m8 株は, *Lister* 株から低温馴化により LC16 株, LC16mO 株を経由して樹立された株である. 1970年代には10万人の子供に接種され, その際に重篤な副反応は確認されなかったことから, 安全性の非常に高いワクチン株である. また, 自衛隊での成人への種痘にも用いられ安全性がさらに確認されている. *Lister* 株は 41°C以上でも初代ウサギ腎細胞でのプラーク形成能があるのに対し, LC16mO 株と LC16m8 株は 41°Cではプラークを形成しない(増殖温度感受性). LC16m8 株は, *b5r* 遺伝子に 1 塩基欠損があり, 正常な B5 蛋白質が作られないために初代ウサギ腎細胞や RK13 細胞におけるプラークサイズが小さい. また Vero E6 細胞ではプラークを作らない. LC16m8 株を継代するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型のウイルス (medium size plaque; MSP)が出現する. これまでの研究で MSP 含有率が 5%以上になるとウサギ皮膚増殖性が有意に高くなることから, ワクチン製造においては MSP 含有率があるレベル以下であることを保証する試験が行われる. これまでの解析から, MSP は LC16mO 型への復帰株ではなく, *b5r* 遺伝子の 1 塩基欠失を相

補する変異ウイルスであり, その変異のパターンは異なる部位への 1 塩基挿入や 4 塩基挿入等複数あることが分かっている. これまでに, 次世代シーケンス(NGS)解析でバイオアッセイで得られた MSP の情報と同等の成績が得られることを明らかにした. NGS 解析は取得データの処理に比較的時間を要することから, これまでの MSP の変異パターン解析で得られた主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し, 同等の結果が得られることを明らかにした. 本研究では, 参照細胞培養ワクチン Lot を用いて, Vero E6 細胞での MSP 増幅と RK13 細胞でのウイルス増殖を 3 サイクル行い, 得られる MSP の変異パターンと MSP 増幅率を明らかにし, 品質管理に資する情報を提供することを目的とした.

B. 研究方法

- 1) 参照細胞培養ワクチンからの MSP 増幅:
参照細胞培養ワクチンには低頻度ではあるが MSP が含まれている. そこで, 次世代シーケンスにより多様な SNP が検出された Lot6, 7, 8, 9, 10 及び 12 を Vero E6 細胞に低 moi で感染させ, 培養後に凍結融解し遠心した上清を回収した(1継代培養). これを繰り返し 3 継代培養した.
- 2) 継代培養した Lot のバイオアッセイ:
継代培養した Lot を RK13 細胞, Vero E6 細胞でバイオアッセイを行ない, 各 Lot に MSP が含まれるかを

検討した。本試験では、極微量の MSP が検出される。

- 3) 継代培養した Lot からの MSP 検出:
3代継代培養したウイルス液から DNA を抽出し、これまで開発した MSP 特異的定量 PCR を実施した。Mutation specific primer による定量的 PCR では、強い 3' → 5' exonuclease 活性をもつ DNA polymerase を用いると、非特異反応により野生型配列(LC16m8 型)の *b5r* 遺伝子も増幅されるため、3' → 5' exonuclease 活性の弱い Taq DNA polymerase 由来酵素による SYBR Green Realtime PCR Master mix (TOYOBO)を用いた定量的 PCR で、267A 挿入型、271T 挿入型、274ATAC 挿入型 MSP を検出した。

【倫理面への配慮】

ヒト検体、動物は使用していないため該当しない。

C. 研究結果

- 1) 参照細胞培養ワクチンからの MSP 増幅:
次世代シーケンスにより多様な SNP を含んでいる Lot6, 7, 8, 9, 10 及び 12 を LC16m8 株と MSP のいずれもがプラークを形成できる RK13 細胞と MSP だけがプラークを形成できる Vero E6 細胞でそれぞれバイオアッセイを行った結果、RK13細胞で 10^8 pfu/mL、Vero E6 細胞では $<10^2$ pfu/mL と MSP は検出限界未満 ($<10^0$) であった。各 Lot を Vero E6 細胞において moi0.01 で 3 回継代培養し、同様にバイオアッセイを行った結果、2~3 回継代培養で MSP 出現頻度がほぼ 100%に達した。
- 2) MSP 特異的定量 PCR
これまでの研究で MSP には、主に 7 種類の *b5r* 遺伝子の 1 塩基欠損を相補する 1 塩基挿入あるいは 4 塩基挿入するものが知られている(図 1)。これらのワクチン試験製造品等や参照細胞培養痘そうワクチン中で、267A 挿入型、271T 挿入型、274ATAC 挿入型等が主要な MSP の遺伝子型である。これらを検出する MSP 特異的 real time PCR を用いることにより 267A 挿入型、271T 挿入型、274ATAC 挿入型の MSP 含有率がそれぞれ 0.01%の感度で検出できた(図 2)。
- 3) Vero E6 細胞で 3 代継代培養した参照細胞培養ワクチン Lot 中の MSP 頻度
上記で調製した Vero E6 細胞で継代培養した Lot ウイルス液から DNA を抽出し、MSP 特異的定量 PCR を実施した。その結果、多数の Lot において継代培養するごとに 267A 挿入型 MSP の比率が増えたため、267A 挿入型 MSP がメジャーであると推測された。さらに、Lot12 においては 274ATAC 挿入型 MSP のみ

が検出され、継代培養ごとに比率が増えたため、MSP 検出には 3 種類(267A 挿入型、271T 挿入型および 274ATAC 挿入型)のプライマーを用いて行う必要があると考えられた。

D. 考察

次世代シーケンスにより多様な SNP を含んでいる 6 種類の Lot を Vero E6 細胞で 3 回継代培養するとバイオアッセイでは 2~3 回継代により MSP の出現頻度がほぼ 100%に達することが分かった。これら Lot のそれぞれ 3 代継代培養したウイルスから主要な種類の MSP の中でも 267A 挿入型が高い頻度で検出され、その比率も継代ごとに増えていた。しかし、Lot によっては 274ATAC 挿入型のみが検出され、継代することによってその比率が増えていたため、MSP 検出には 3 種類のプライマーを用いて定量的 PCR を行う必要があることが分かった。今後はこれら Lot の Vero E6 細胞で継代培養したウイルス液を次世代シーケンス解析を行い、その結果を比較し、定量的 PCR の結果との相同性を確認する予定である。

E. 結論

参照細胞培養ワクチンの継代ウイルス液を用いた実験から 3 種類の MSP が検出され、その MSP 特異的定量 PCR にはやはり 3 種類のプライマーを用いて実施する必要があることが分かった。今後、次世代シーケンス解析により MSP 特異的定量的 PCR の結果と相同性を確認する予定である。

F. 健康危険情報

痘そうワクチンに関しては特になし。ナイジェリアでヒトのサル痘ウイルス感染症が流行している。2017 年 9 月から 12 月に Bayelsa 州でサル痘疑い患者 172 症例のうち 61 例がサル痘であることが実験室診断で確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. PLoS One. 2018, 13(2):e0192725.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究

所属 国立感染症研究所
ウイルス第一部・主任研究官
研究分担者 吉河 智城

研究要旨:細胞培養痘そうワクチン株 LC16m8(m8)は高度に弱毒化されている一方で免疫原性が維持されているという特徴から、外来遺伝子を導入した組換えワクチンとしての利用が期待されている。我々は m8 の全ゲノムを組込んだ人工細菌染色体(bacterial artificial chromosome; BAC), pLC16m8.8S-BAC を作製し、ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム(m8-BAC システム)を確立している。本研究では m8-BAC システムで用いられている既存の組換え法を改良し、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立するために蛍光遺伝子、薬剤耐性遺伝子、そして制限酵素 I-SceI サイトを持つプラスミドを作製した。このプラスミドを鋳型として PCR により作製した遺伝子断片を BAC プラスミドに導入する際、導入の成否は蛍光確認、薬剤耐性により確認できる。今回は予備検討としてこれらのプラスミドを用いて大腸菌を形質転換した。単独の蛍光遺伝子を保持するプラスミドで形質転換した大腸菌では明確な蛍光色の違いが確認できた。その一方で複数の蛍光遺伝子を発現するプラスミドの場合、明確な違いは確認されなかった。今後は蛍光用バンドパスフィルターを用いるなどの複数の蛍光色が混ざった状態を区別する方法が必要であると考えられた。

A. 研究目的

細胞培養痘そうワクチン株 LC16m8(m8)は高度に弱毒化されている一方で免疫原性が維持されているという特徴から、外来遺伝子を導入した組換えワクチンとしての利用が期待されている。我々は m8 の全ゲノムを組込んだ人工細菌染色体(bacterial artificial chromosome; BAC), pLC16m8.8S-BAC を作製し、ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム(m8-BAC システム)を確立している。m8 をベクターとした組換えワクチンの作製には外来遺伝子の導入が必要となるが、m8-BAC システムの場合は pLC16m8.8S-BAC に Red/ET 相同組換え法(組換え酵素 Red/ET 遺伝子及び制限酵素 I-SceI 遺伝子を保持する大腸菌 GS1783 株を用いる)を用いて外来遺伝子の導入が可能である。本研究は既存の組換え法を改良し、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムの確立を目指す。組換え法は次の通り 2 段階で行う。まず、蛍光遺伝子、薬剤耐性遺伝子、そして制限酵素 I-SceI サイトを導入したい領域と 40bp 程度の相同配列を含む遺伝子断片を作製し(図 1)、Red/ET 相同組換え法により pLC16m8.8S-BAC 内の任意の領域に作製した遺

子断片を導入する(図 2)。遺伝子断片導入の成否は、大腸菌の LED トランスイルミネーター上での蛍光確認(使用する遺伝子断片により、mKusabiraOragne2 のオレンジ色の、EGFP の緑色、mApple の赤色となる)、薬剤耐性(使用する遺伝子断片によりカナマイシン、ゼオシン、アンピシリン耐性を獲得する)で確認可能である。次に I-SceI による切断及び RedE/T 相同組換えにより薬剤耐性遺伝子を外来遺伝子(ここでは一例としてラッサウイルス N 遺伝子)に置換する(図 3)。相同組換えが生じれば、蛍光、薬剤耐性の消失により遺伝子の導入が確認できる。

今回は図 1 の遺伝子断片を作製する為の鋳型となる、蛍光遺伝子と薬剤耐性遺伝子をコードするプラスミドの作製を行った。

B. 研究方法

以下の薬剤耐性遺伝子、そして蛍光遺伝子を保持するプラスミドを作製した(図 4)。

1. EGFP 遺伝子とカナマイシン耐性遺伝子を保持する(pUC-Kan-EGFP)
2. mApple 遺伝子とアンピシリン耐性遺伝子を保持

する(pCR-Amp-mApple)

3. mKursabira Oragne2 遺伝子とゼオシン耐性遺伝子を保持する(pUC-Zeo-mKO2)

次にこれらの蛍光遺伝子が同じ大腸菌内で同時に発現した場合の蛍光色を比較するために以下のプラスミドを作製した

4. EGFP 遺伝子, mKursabira Oragne2 遺伝子, カナマイシン耐性遺伝子とゼオシン耐性遺伝子を保持する(pUC-Kan-EGFP-Zeo-mKO2)
5. EGFP 遺伝子, mApple 遺伝子, カナマイシン耐性遺伝子とアンピシリン耐性遺伝子を保持する(pUC-Kan-EGFP-Amp-mApple)
6. mApple 遺伝子, mKusabira Orange2 遺伝子, アンピシリン耐性遺伝子とゼオシン耐性遺伝子を保持する(pCR-Amp-mApple-Zeo-mKO2)
7. EGFP 遺伝子, mApple 遺伝子, mKusabira Orange2 遺伝子, カナマイシン耐性遺伝子とアンピシリン耐性遺伝子とゼオシン耐性遺伝子を保持する(pUC-Kan-EGFP-Amp-mApple-Zeo-mKO2)

これらの計 7 種類のプラスミドで大腸菌を形質転換した。形質転換した大腸菌を LB アガープレートにストリークして培養し、コロニーの蛍光を LED トランスイルミネーター上で確認した。

【倫理面への配慮】

特になし

C. 研究結果

7 種類のプラスミドについて、シークエンシングにより設計通りのプラスミドを作製できていることを確認した。次にこれらのプラスミドを用いて形質転換した大腸菌について LED トランスイルミネーター上で確認された蛍光色を図 5 に示す。単独の蛍光遺伝子を保持するプラスミド、pUC-Kan-EGFP, pCR-Amp-mApple, pUC-Zeo-mKO2 は明確な蛍光色の違いが確認できた。その一方で複数の蛍光遺伝子を発現するプラスミドの場合、黄から赤色の蛍光色となったが、明確な違いは確認されなかった。

D. 考察

今回はプラスミドを用いた大腸菌の形質転換実験であるが、その蛍光色についてはプラスミドを鋳型として PCR により作製した遺伝子断片を用いた場合との違いは無いと考えられる。現時点の計画では pLC16m8.8S-BAC ゲノ

ム内の任意領域に、今回作製したプラスミドを鋳型として PCR により作製した遺伝子断片の搭載する薬剤耐性遺伝子が異なることを利用して一度に 3 種類全て導入することを考えている(図 2)。更に蛍光遺伝子の色が異なることを利用して、一度に 3 つの領域に全てに外来遺伝子(例えばラッサウイルスの N 遺伝子, Z 遺伝子, そして GP 遺伝子)を導入することも可能であると考えている。この方法は、外来遺伝子の一つずつ導入するよりも簡便、かつ迅速だと考えられる。しかし、今回複数の蛍光遺伝子を発現するプラスミドを用いた場合、蛍光色に明確な違いが見られなかった事から、蛍光用バンドパスフィルターを用いるなど、複数の蛍光色が混ざった状態を区別する方法が必要であると考えられた。

E. 結論

m8-BAC システムで既存の組換え法を改良し、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立するためのプラスミドを作製した。このプラスミドを用いて大腸菌を形質転換することで蛍光遺伝子と薬剤耐性遺伝子が発現することを確認した。今後はこのプラスミドから作製した遺伝子断片により、実際に pLC16m8.8S-BAC の組換えを行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. PLoS One. 2018, 13(2):e0192725.

2. 学会発表

該当なし

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

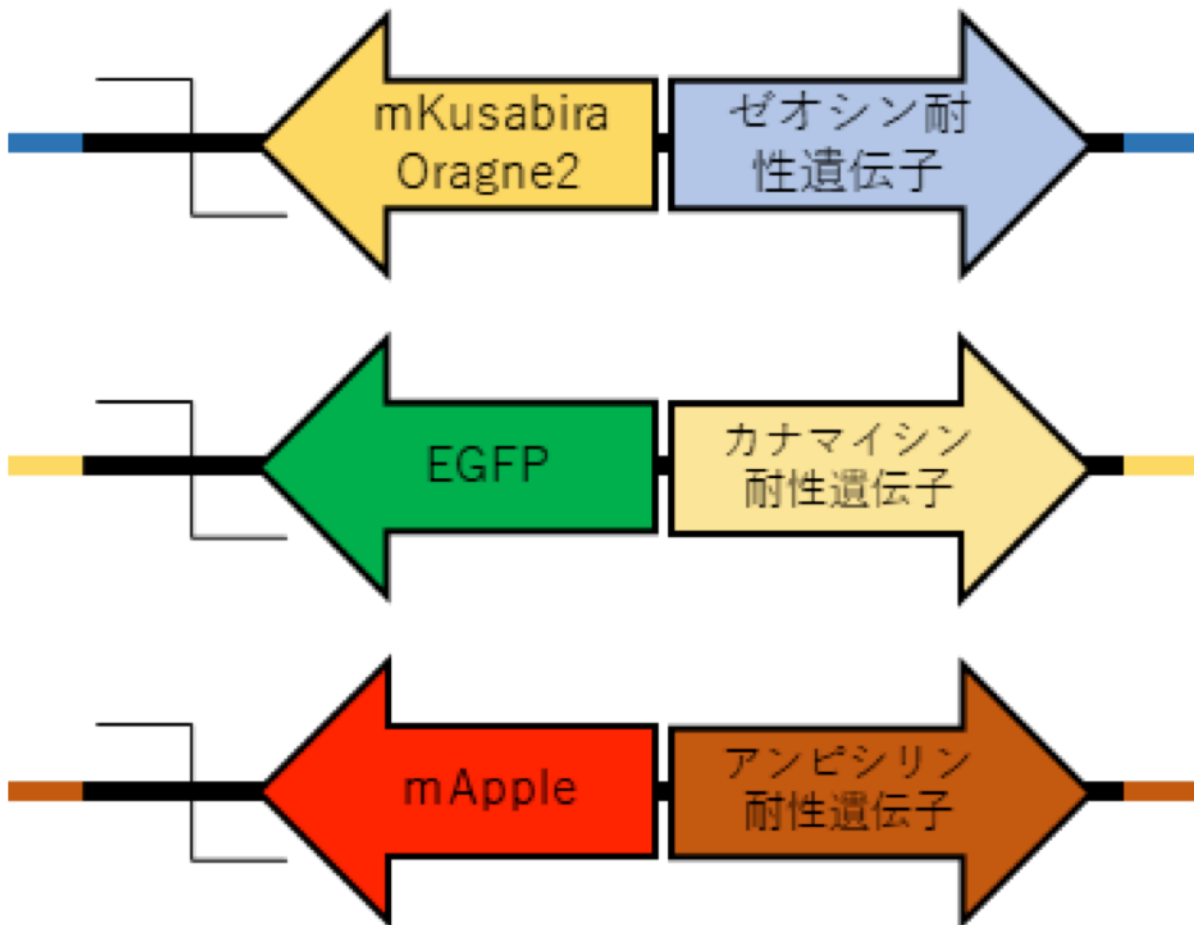


図1. 蛍光遺伝子, 薬剤耐性遺伝子, I-SceI サイトを導入したい領域と40bp程度の相同配列を含む遺伝子断片.

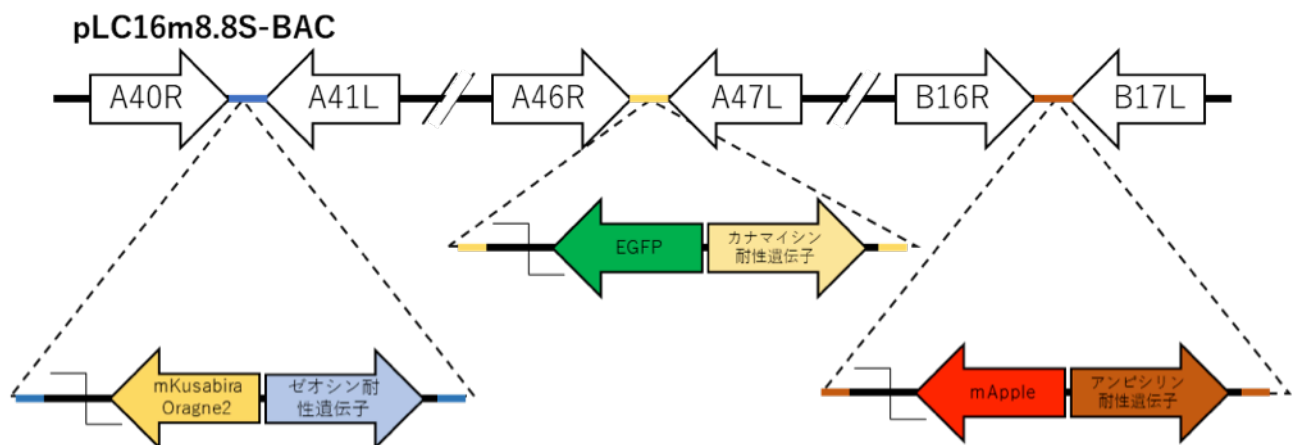


図2. Red/ET 相同組換え法(組換え酵素 Red/ET 遺伝子及び制限酵素 I-SceI 遺伝子を保持する大腸菌 GS1783 株を用いる)により pLC16m8.8S-BAC 内の所定の領域に作製した遺伝子断片を導入する. 遺伝子導入の成否は, 大腸菌コロニーのLEDトランスイルミネーター上での蛍光確認, 薬剤耐性(使用するプラスミドによりカナマイシン, ゼオシン, アンピシリン耐性を獲得する)により確認できる.

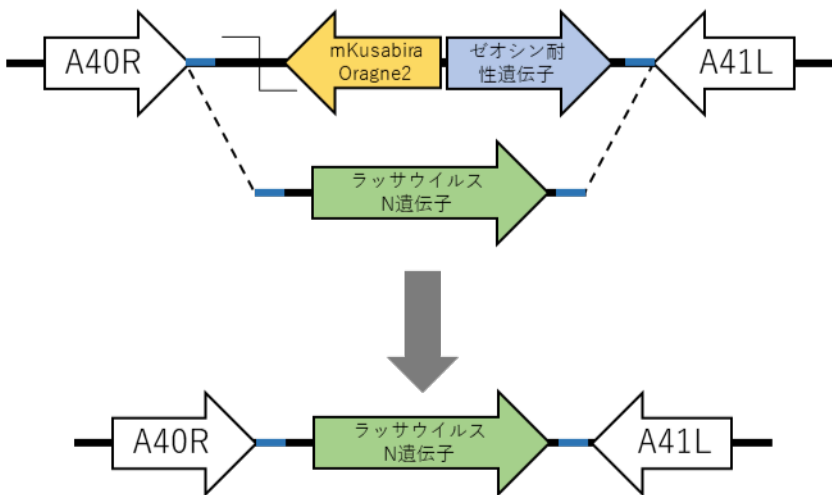


図 3. I-SceI による切断及び RedE/T 相同組換えにより薬剤耐性遺伝子を外来遺伝子(ここでは一例としてラッサウイルス N 遺伝子)に置換する. 相同組換えが生じれば, 蛍光, 薬剤耐性の消失により遺伝子の導入が確認できる.

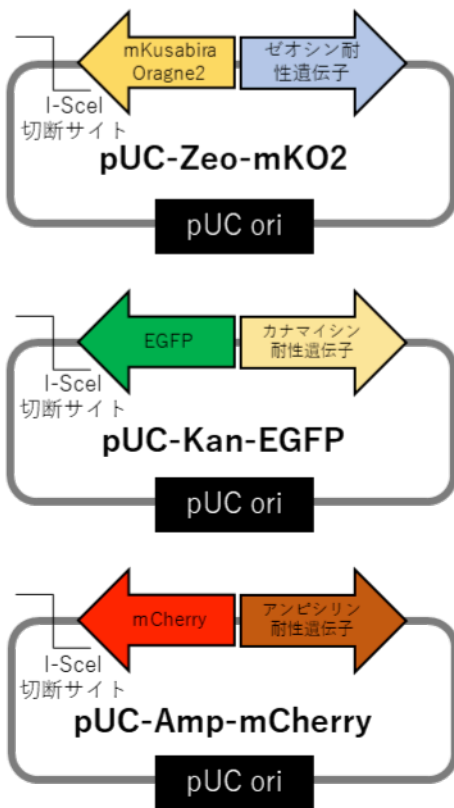


図 4. 図 1 の遺伝子断片を PCR にて作製する為の鋳型となるプラスミド. 蛍光タンパク質遺伝子, 薬剤耐性遺伝子, I-SceI サイトを保持する.

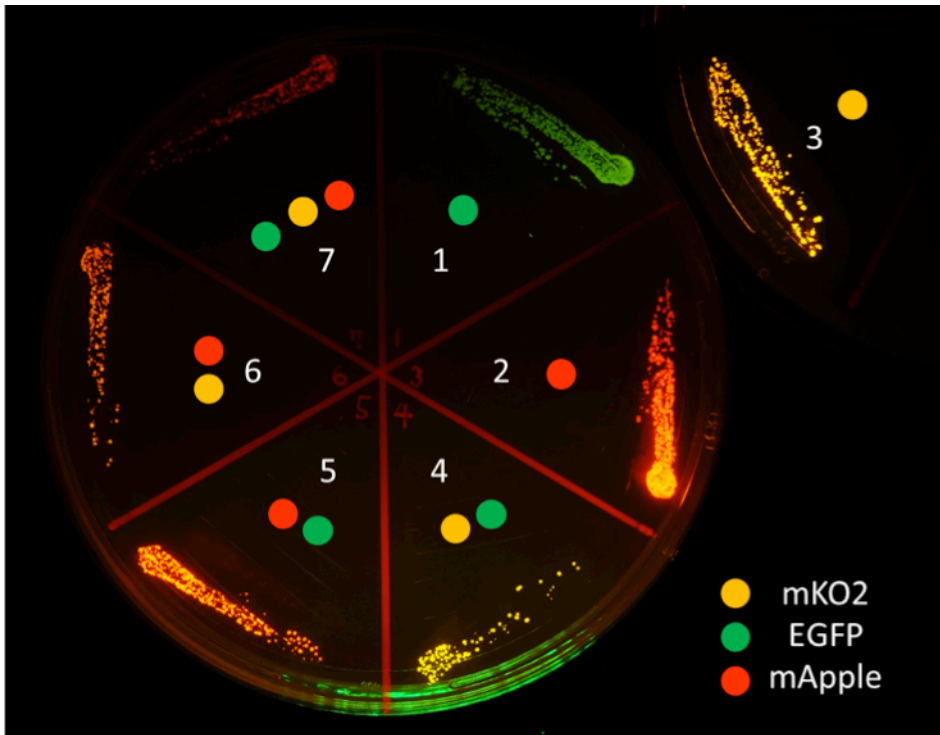


図5. 作製したプラスミドを用いて形質転換した大腸菌の蛍光色. 形質転換に使用したプラスミドの番号(対応は材料及び方法に記載), 及びプラスミド中に含まれている蛍光遺伝子を mKO2; 黄の○, EGFP; 緑の○, mApple; 赤の○で示している.

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

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
齋藤 智也	天然痘の根絶と現在の課題	西條 政幸	グローバル時代のウイルス感染症	日本医事新報社	東京	2019	220-224
下島昌幸	エボラウイルス ウイルス検査法		臨床と検査室のための手引き	春恒社		2018	333-335

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
Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kikuchi H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M.	Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8.	PLoS One	13	e0192725	2018
西條政幸	新興ウイルス感染症とワクチン開発：研究の最前線.	Neuroinfection	23(1)	56-61	2018
Tani H, Komeno T, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Shimojima M, Uda A, Morikawa S, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M.	Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration	PLoS One	13(10)	e0206416	2018
Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M, Shinomiya H.	Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS	J Infect Chemother	24(10)	802-806	2018

Demetria C, Smith I, Tan T, Villarinco D, Simon EM, Centeno R, Tachjian M, Taniguchi S, Shimojima M, Miranda NLJ, Miranda ME, Rondina MMR, Capistrano R, Tandoc A 3rd, Marsh G, Eagles D, Cruz R, Fukushi S.	Reemergence of Reston ebolavirus in Cynomolgus Monkeys, the Philippines, 2015	Emerg Infect Dis	24(7)	1285-1291	2018
Yamada S, Shimojima M, Narita R, Tsukamoto Y, Kato H, Saijo M, Fujita T.	RIG-I-Like Receptor and Toll-Like Receptor Signaling Pathways Cause Aberrant Production of Inflammatory Cytokines/Chemokines in a Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection Mouse Model	J Virol	92(13)	e02246-17	2018
Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M.	Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome viruses in vitro.	J Infect Chemother	24(8)	597-601	2018
Matsumoto C, Shinohara N, Furutaya RA, Tanishige N, Shimojima M, Momotsubayashi K, Nagai T, Tsubaki K, Satake M.	Investigation of antibodies to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in blood samples donated in a SFTS-endemic area in Japan	Vox Sang	113(3)	297-299	2018
Suda Y, Chamberlain J, Dowall S, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M.	The development of a novel diagnostic assay that uses a pseudotyped vesicular stomatitis virus for the detection of neutralising activity to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus	Jpn J Infect Dis	71(3)	205-208	2018
Egawa K, Shimojima M, Taniguchi S, Nagata N, Taniguchi H, Yoshikawa T, Kurosu T, Watanabe S, Fukushi S, Saijo M.	Virulence, pathology, and pathogenesis of Pteropine orthoreovirus (PROV) in BALB/c mice: Development of an animal infection model for PROV	PLoS Negl Trop Dis	11(12)	e0006076	2017

Taniguchi S, Mae da K, Horimoto T, Masangkay JS, Puentespina R Jr, Alvarez J, Eresnes E, Cosico E, Nagata N, Egawa K, Singh H, Fukuma A, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Tsuchiaka S, Omatsu T, Mizutani T, Une Y, Yoshikawa Y, Shimajima M, Saijo M, Kyuwa S.	First isolation and characterization of pteropine orthoreoviruses in fruit bats in the Philippines	Arch Virol	162(6)	1529–1539	2017
10) Kaneko M, Shikata, Matsukage S, Maruta M, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimajima M, Saijo M.	A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system	J Infect Chemother	24(4)	292–297	2018
Fukushi S, Fukuma A, Kurosu T, Watanabe S, Shimajima M, Shirato K, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Melaku SK, Sentsui H, Saijo M.	Characterization of novel monoclonal antibodies against the MERS-coronavirus spike protein and their application in species-independent antibody detection by competitive ELISA	J Virol Methods	251	22–29	2018
Taniguchi S, Fukuma A, Tani H, Fukushi S, Saijo M, Shimajima M... 2017. [Epub ahead of print]	A neutralization assay with a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strain that makes plaques in inoculated cells	J Virol Methods	244	4–10	2017
Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N.	TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection.	J Virol	93(6)	01815–18	2019
Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N.	Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.	J Virol	93(6)	01818–18	2019

Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. PLoS One. 2018, 13(2):e0192725.	Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8.	PLoS One.	13(2):	e0192725	2018
---	--	-----------	--------	----------	------

Strengthening Public health – Security Interface Recent efforts in Japan

Tomoya Saito, MD, MPH, PhD
Dept. of Health Crisis Management
National Institute of Public Health

R3: LINKING PH & SECURITY AUTHORITIES

Evaluation by WHO JEE Mission

Topics

- Evaluation by WHO JEE (Joint External Evaluation) Mission
- Recent Efforts
 - raising awareness –needs for closer relationships
 - TTX in Kawasaki City

JEE Japan Mission 2018

February 26 to March 2, 2018

Organizations

MHLW
Country Technical Lead
Health Sciences Div. Int'l Affairs Div.
+13 Bureaus/Divisions

Country POC
Int'l Affairs Div.

18 Relevant Ministries/Agencies

↑↓ Technical support/advise/expertise

Technical Advisory Group
• 17 experts
from 6 Nat'l institutes and Univ.



Achievement

- 2 plenary orientation and briefing meetings
- 192pages (JP)/200pages (EN) Self Assessment Report
- answers for 343questions in the Tool
- a list of 195 evidence documents

CONSENSUS INDICATOR SCORES

	# of indicators	% of total indicators
5 - Sustainable Capacity	30	62.5%
4 - Demonstrated Capacity	14	29.2%
3 - Developed Capacity	4	8.3%
2 - Limited Capacity	0	0%
1 - No Capacity	0	0%
Total	48	100%

R3: Linking public health & security authorities

Score	Indicator - Linking Public Health and Security Authorities
5	R.3.1 Public Health and Security Authorities, (e.g. Law Enforcement, Border Control, Customs) are linked during a suspect or confirmed biological event
No Capacity - 1	No legal background, relationships, protocols, MOUs or other agreements exist between public health, animal health and security authorities
Limited Capacity - 2	Points-of-contact and triggers for notification and information sharing have been identified and shared between public health, animal health and security authorities
Developed Capacity - 3	Memorandum of Understanding (MOU) or other agreement (i.e., protocol) exists between public health and security authorities within the country and has been formally accepted
Demonstrated Capacity - 4	At least 1 public health emergency response or exercise within the previous year that included information sharing with Security Authorities using the formal MOU or other agreement (i.e., protocol)
Sustainable Capacity - 5	Public health and security authorities exchange reports and information on events of joint concern at national, intermediate and local levels using the formal MOU or other agreements

Japan's Score: 4

R.3.1 Public health and security authorities (e.g. law enforcement, border control, customs) linked during a suspect or confirmed biological event – Score 4

Strengths/ best practices

- There is a **clear framework for cooperation** among national and local government agencies for managing bioterrorism events described in the Response to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism and the Model of Collaboration for responding to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism Together with Relevant Local Organizations, respectively.
 - Japan **conducts exercises** on response to biological terrorism annually as a part of the Civil Protection Exercise.
 - A **whole-of-government action plan** has been established to respond to influenza pandemic where roles and responsibility for security agencies have been defined as part of the outbreak response in cooperation with public health agencies.
-

RECENT EFFORTS IN JAPAN -1

Raising Awareness

RECENT EFFORTS IN JAPAN -2

Joint Workshop

R.3.1 Public health and security authorities (e.g. law enforcement, border control, customs) linked during a suspect or confirmed biological event – Score 4

Recommendations for priority actions

- Consider strengthening MHLW liaison and exchange of information with security authorities.
 - Consider exploring an information sharing mechanism for classified information so that MHLW can be a regular recipient and contributor to government intelligence briefing documents.
-

Linking Public Health & Security: Raising Awareness

- Provided seminars in
 - The Association for the Study of Security Science
 - for alumni of intelligence community
 - NBC Experts conference
 - for NBC experts and responsible officers for NBC events in the Gov
 - Biosecurity seminar series
 - for those interested in biosecurity in govt., academia, & private sectors
-

Linking Public Health and Security: Joint Workshop

- In Kawasaki City in September 2018
 - CDC-FBI Joint WS in Tokyo
 - planned in 2019
-

Public health & Security Joint Response WS

Kawasaki city

- Population: 1.5million
- w/high level capacity of surveillance/preparedness



Public health & Security Joint Response WS in Kawasaki City

- TTX on deliberate biological scenarios
- Participants:
 - Public health: 21
 - Police: 6
 - Fire Defense: 1
 - Crisis Management: 6
- Facilitator: Tomoya Saito (NIPH)

Public health & Security Joint Response WS in Kawasaki City

Scenarios/Topics 1 (Ice Breaking)

- What are the expected risks for your organization during Olympic games?
 - How will the risk character be changed during games?
- *Share and communicate risk characterization and perception*

Public health & Security Joint Response WS in Kawasaki City

Scenarios/Topics 2

- Public health center received a report from a city hospital on a suspected patient with inhalational anthrax.
 - Will you suspect a bioterrorism event?
 - How will you assess the event and report to the relevant agencies? Describe the process.
- *Share the risk/threat assessment*
- *Share the reporting protocol*

Public health & Security Joint Response WS in Kawasaki City

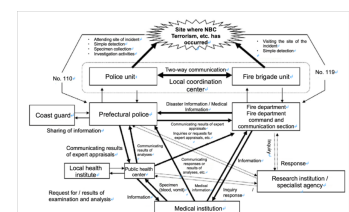
Scenarios/Topics 3

- Japan is targeted by a global terrorist group after a bombing attack in UK
- Police received a call from a congressman "Just opened a letter from UK with a white powder"
 - How will police report the event and respond to it?
 - When will PH sector be notified the event?
 - If anthrax is positive, what is the role of PH?
- *Share the operating procedures*
- *Share the best timing for notification*
- *Share the existing agreed documents*

Existing agreed documents

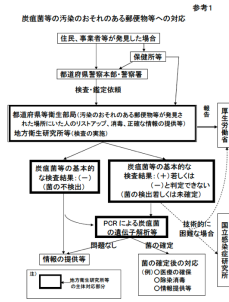
- Model of Collaboration for responding to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism Together with Relevant Local Organizations

Model of collaboration for identification of causative agents



Existing agreed documents

- Procedures for handling contaminated mails with such as anthrax



Public health & Security Joint Response WS in Kawasaki City

- Police usually hesitate to join such event by public health sectors
 - Kawasaki city may have already built the basis of multisector relationships
- Participants from police (unexpectedly) appreciated this workshop
 - “good opportunity to talk w/PH people”
 - “really enjoyed” “want to join again”

Next Step

- More workshops in central & local level to make them recognize “the needs”
- CDC-FBI WS –coming soon
- The cost of handling classified info in PH sectors
 - Security clearance
 - Secure communication environment
 - Chain of custody

生物テロに対する警察/公衆衛生 合同対応に関する国際ワークショップ 開催報告書

International Workshop on Joint Law Enforcement /Public Health Response to Bioterrorism Workshop Report

会場/Venue

国立国際医療研究センター国際医療協力研修センター棟5階大会議室、4階セミナールーム
Training Center Building, 5th Floor/Seminar Room, 4th Floor
National Center for Global Medicine Hospital, Shinjuku, Tokyo, Japan

開催日時/Date

2019年3月19-20日
March 19-20, 2019

主催/Host

厚生労働科学研究費「我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究」

(研究代表者：国立感染症研究所 西條政幸、研究分担者：国立保健医療科学院 齋藤智也)

MHLW Health Science Research Group on Smallpox vaccine and Bioterrorism

Principal Investigator: National Institute of Infectious Diseases (NIID) Masayuki Saijo

Co-Investigator: National Institute of Public Health (NIPH) Tomoya Saito

共催/Co-host

国立国際医療研究センター National Center for Global Health and Medicine (NCGM)

在日米国大使館 US Embassy in Japan

開催概要

今回実施した「生物テロに対する警察/公衆衛生合同対応に関する国際ワークショップ」は、生物テロを題材にして、特に警察と公衆衛生の対応上の連携に焦点を当てた、日本で初めて企画された種類のワークショップである。本ワークショップは、米国が2001年の同時多発テロ後に発生した炭疽菌郵送テロ事件への対応を教訓に、米・疾病対策センター（CDC）と連邦捜査局（FBI）が構築した「共同調査・捜査ワークショップ」が母体となっている。それにドイツの近年の訓練と実際の対応事例に関する講演を組み合わせ構成した。CDCから2名、FBIからは3名の講師を迎え、ドイツからは、国の公衆衛生機関であるロベルト・コッホ研究所とベルリン市警察からそれぞれ1名、計7名の講師を迎え、2日間で9時間の講義と3時間の演習を実施した。米国のワークショップは、特に初動時の調査・犯罪捜査の観点に主眼を置いた机上演習等を構成するのに対し、ドイツは事件現場での警察と公衆衛生の協働対応に重きを置いた講演となり、生物テロ対策を、公衆衛生と警察の連携という観点から、包括的に学べる機会となった。

ワークショップには、2日間で延べ49名が参加した。参加者は、厚労省、警察庁をはじめとする国レベルの機関に加え、東京都、神奈川県、千葉県、の3都県から、それぞれ公衆衛生と警察の関係者、特に実務者が参加した。参加者からの反応は良好で、参加者は、公衆衛生と警察のお互いの役割や業務手順を理解し、連携の意義と演習等の必要性を本ワークショップを通じて強く認識したことが明らかだった。同時に、訓練等の実施方法や枠組み形成、オペレーション実務の詳細の構築等、今後の様々な課題を認識する機会ともなった有意義なワークショップとなった。

Summary

The International Workshop on Joint Law Enforcement / Public Health Response to Bioterrorism was the first type of event planned in Japan, focusing on the cooperation between police and public health on bioterrorism response. This workshop was based on the “Joint Epidemiological and Criminal Investigation Workshop” developed by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Federal Bureau of Investigation (FBI) with lessons learned from the United States' response to the anthrax terrorism that occurred after the 2001 terrorist attacks. This workshop was also composed of a joint case management of a bio-related incident from a recent exercise and an actual case in Germany. A total of seven speakers (two from CDC, three from FBI, one from the Robert-Koch Institute, the national public health authority in Germany, and one from Berlin Police) were invited and a nine-hour lecture and a three-hour exercise were conducted in two days. While US workshops consisted of lectures and table-top exercises with a focus on epidemiological and criminal investigations, Germany emphasized the cooperative response of the police and the public health on site. It was a great opportunity to learn about the countermeasures against bioterrorism from the viewpoint of cooperation between public health and the police comprehensively.

A total of 49 people participated in the two-day workshop. The participants were officials from public health and police, especially practitioners, including those from the Tokyo Metropolitan, Kanagawa Prefecture and Chiba Prefecture, in addition to national level organizations such as the Ministry of Health, Labor and Welfare and the National Police Agency. The responses from the participants were good, and it was clear that the participants understood the roles and working procedures of the public health and the police, and strongly recognized the significance of collaboration and the necessity of exercises through this workshop. At the same time, it was a meaningful workshop that also provided an opportunity to recognize various issues in the future, such as how to implement exercises, as well as to form a framework and establish details of operation practices.

生物テロに対する警察/公衆衛生合同対応に関する国際ワークショップ
International Workshop on Joint Law Enforcement /Public Health Response to Bioterrorism

会場：国立国際医療研究センター国際医療協力研修センター棟5階大会議室
Venue: Training Center Building, 5th Floor
National Center for Global Medicine Hospital, Shinjuku, Tokyo, Japan

2019年3月19-20日
19-20 March 2019

主催：厚生労働科学研究費「我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究」
(研究代表者：国立感染症研究所 西條政幸、研究分担者：国立保健医療科学院 齋藤智也)
Hosted by: MHLW Health Science Research Group on Smallpox vaccine and Bioterrorism
Principal Investigator: NIID Masayuki Saijo, Co-Investigator: NIPH Tomoya Saito

共催：国立国際医療研究センター、在日米国大使館
Co-hosted by: National Center for Global Health and Medicine (NCGM), US Embassy in Japan

議題
Agenda

1日目 2019年3月19日		Day 1 (March 19, 2019)
08:30-09:00	参加者受付	Registration of Participants
09:00-09:15	開会挨拶 磯貝 達裕 厚生労働省健康局結核感染症課情報管理室長 Mr. Tatsuhiko Isogai, Div Tuberculosis and Infectious Disease Control, MHLW	Opening Remarks/Welcome
09:15-09:35 #1	日本における公衆衛生とセキュリティの連携強化：ワークショップの目的 Strengthening public health -security interface in Japan: Aim of this workshop 演者：国立保健医療科学院健康危機管理研究部 齋藤智也 Presenter: Dr. Tomoya Saito, NIPH 世界保健機関（WHO）による健康危機管理体制の合同外部評価（JEE）での評価項目の一つ、「公衆衛生とセキュリティの連携」について、外部評価団から指摘された事項を紹介し、今回のワークショップの目的を説明。	
09:35-10:00 #2	ワークショップの議題とゴール、目標－CDC 課長挨拶－ Workshop Agenda, Goals and Objectives/Remarks by CDC DPEI Director 演者：FBI と CDC（ヘンリー・ウォルク課長）Presenter: FBI & CDC/Dr. Henry Walke ワークショップの運営を担当する米国 CDC、事前準備・新興感染症課の課長より挨拶。また、FBI と CDC より、このワークショップの議題と公衆衛生機関とセキュリティ機関のそれぞれにとってのゴール、目標を説明。	
10:00-10:45 #3	ドイツの経験：リシン手製爆弾への対応 Experience from Germany: Response to a ricin IED 演者：ベルリン市警、ロベルト・コッホ研究所 Presenter: Berlin Police CID & RKI ドイツの国立公衆衛生研究所であるロベルトコッホ研究所及びベルリン市警察より、生物テロ対策におけるドイツで公衆衛生機関とセキュリティ機関が合同で実施した現場対応実働訓練の事例をビデオで紹介する。	
10:45-11:00	休憩	Break

1 日目 2019 年 3 月 19 日 (続き)		Day 1 (March 19, 2019) (Continued)	
11:00-11:45 #4	CBRNE テロリズムの概要 演者：FBI と CDC 化学物質 (Chemical)、生物剤 (Biological)、放射性物質 (Radiological)、核 (Nuclear)、爆発物 (Explosive) に関連したテロリズムについて、その歴史と現在の状況について概要を説明。	CBRNE Threat Briefing Presenter: FBI & CDC	
11:45-12:15 #5	生物剤についての概要 演者：CDC 米国 CDC より、生物剤 (細菌、ウイルス、毒素) とその兵器としての使用の概要を説明。	Overview of Biological Agents Presenter: CDC	
12:15-13:00	昼食	Lunch	
13:00-13:30 #6	公衆衛生対応について 演者：厚生労働省健康局結核感染症課 嶋田 聡 Presenter: Dr. Satoshi Shimada, TB and Infectious Disease Control Division, MHLW アウトブレイク発生時における厚生労働省、国立感染症研究所、保健所等の公衆衛生当局の役割と機能について説明し、意図的なアウトブレイクを示す兆候について紹介する。	Public Health Response Presenter: Dr. Satoshi Shimada, TB and Infectious Disease Control Division, MHLW	
13:30-14:00 #7	警察の対応について 演者：警察庁 警察の役割と機能、警察の捜査方法について説明する。	Law Enforcement Response Presenter: Japan/NPA	
14:00-15:00 #8	公衆衛生と警察の合同戦略 演者：FBI と CDC 米国 FBI と CDC より、生物テロの対応時に公衆衛生担当者と警察が活用できる合同戦略や合同プロトコルについて紹介する。また、合同脅威評価、合同面接/事情聴取についてビデオを用いて説明。	Joint Public Health and Law Enforcement Strategies Presenter: FBI & CDC	
15:00-15:15	休憩	Break	
15:15-16:00 #9	合同リスクコミュニケーション 演者：FBI と CDC 米国 CDC より、健康危機管理におけるリスクコミュニケーションの基本的な考え方について紹介。生物テロの捜査/調査においては、公衆衛生担当者と警察が合同でコミュニケーションを行うことの有用性について説明。	Joint Risk Communications Presenter: FBI & CDC	
16:00-16:45 #10	事例検討：2006 年の肺炭疽事案 演者：CDC 肺炭疽の事案に対する米国 FBI と CDC の事例提示。米国での法執行機関と公衆衛生の合同捜査・調査に焦点を当てた報告。	Case Study: 2006 Inhalation Anthrax Presenter: CDC	
16:45	一日目終了	End of Day 1	

2 日目 2019 年 3 月 20 日		Day 2 (March 20, 2019)	
09:00-09:15	1 日目の振り返り	Review of Day 1	
09:15-12:00 #11	<p>バイオテロ事案の共同オペレーション管理 Joint operational management of a bioterrorism incident</p> <p>演者：ベルリン市警、ロベルト・コッホ研究所 Presenter: Berlin Police CID, RKI</p> <p>事件のオペレーション管理、犯罪現場の管理、証拠物件 (DNA、指紋、生体サンプル) の法医学検査に焦点を当て、警察と公衆衛生がバイオテロ事例に対処する際の課題を検討する。</p> <p>途中休憩 10:30-10:45 を予定 Break: 10:30-10:45</p>		
12:00-13:00	昼食	Lunch	
13:00-13:15	参加者自己紹介	Self-Introduction of participants	
13:15-14:45 #12	<p>演習：情報共有（グループワーク） Exercise: Information Sharing Exercise (Breakout Groups)</p> <p>ファシリテーター：FBI と CDC Facilitator: FBI & CDC</p> <p>公衆衛生担当者と警察との間での情報共有の重要性についてを示す実践演習</p>		
14:45-15:00	休憩	Break	
15:00-16:30 #13	<p>ワールドカップ騒動（グループワーク） World Cup Madness (Breakout Groups)</p> <p>ファシリテーター：FBI と CDC Facilitator: FBI & CDC</p> <p>合同捜査/調査時の公衆衛生担当者と警察それぞれの役割と機能について、2019 年ラグビーワールドカップでの事案を想定して検討する。</p>		
16:30-17:00	振り返り・閉会の言葉	Recap & Closing Remarks	
17:00	二日目終了	End of Day 2	

注) 1 日目と 2 日目 (12:00 まで) は同時通訳を提供予定。

Simultaneous interpretation will be provided for Day 1 and Day 2 (AM only)

2 日目午後は、厚労省杉原、国立保健医療科学院齋藤が逐次通訳を行う予定。

Dr. Sugihara (MHLW) and Dr. Saito (NIPH) will support interpretation for Day 2 PM.

講師

アメリカ合衆国

疾病対策センター (CDC) 新興・人獣共通感染症センター (NCEID)

公衆衛生アドバイザー ステファン・パパジオータス

公衆衛生アドバイザー バーバラ・クーパー

連邦捜査局 (FBI)

生物剤対策ユニット特別捜査官 ブリジット・トレラ

レベッカ・アッカーマン

ジョン・コバチ

ドイツ

ロベルト・コッホ研究所 生物学的脅威・特殊病原体センター 生物脅威・特別病原体連邦情報センター
センター長 クリスチャン・ヘルゾグ

ベルリン市警察 犯罪捜査課 ハズマット・爆発物ユニット
ユニットリーダー ホゲ・シグラッシュ

Lecturers

United States of America

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID)

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Stephen S. Papagiotas, Public Health Advisor

Barbara Cooper, Public Health Advisor

Federal Bureau of Investigation

Brigette Trela, Special Agent, Biological Countermeasures Unit

Rebecca Ackerman

John Kowatch

Germany

Federal Information Centre for Biological Threats and Special Pathogens (IBBS)

at Robert Koch Institute (RKI)

Christian Herzog, Director

HazMat/Explosives Unit, Criminal Investigation Department, Berlin Police

Hoger Ciglasch, Unit Leader

開会挨拶

厚生労働省健康局結核感染症課情報管理室長 磯貝達裕

開会にあたり、厚生労働省健康局結核感染症課情報管理磯貝室長よりご挨拶を頂いた。この2日間のワークショップを通じて、警察と公衆衛生がお互いの取り組みを理解し、オリンピック・パラリンピックに向けたバイオセキュリティの強化に役立てることを期待していることを述べた。

Opening Remarks/Welcome

**Mr. Tatsuhiro Isogai, Director, Office of Infectious Disease Information
Surveillance, Department of Tuberculosis and Infectious Disease Control, Health
Bureau, MHLW**

Mr. Isogai, Director of the Infectious Disease Information Surveillance Office, Department of Infectious Disease Control Division, MHLW, made an opening remark. He expressed that through this two-day workshop, he expects that public health and security sectors understand the activities of the other sector and strengthen the biosecurity in Japan towards Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games.

セッション1 日本における公衆衛生とセキュリティの連携強化：ワークショップの目的

演者：国立保健医療科学院 健康危機管理研究部 齋藤智也

今回のワークショップを主宰する国立保健医療科学院齋藤研究官より本ワークショップの開催に至った背景と目的を説明した。冒頭に公衆衛生とセキュリティが協調してバイオテロに立ち向かうべき理由として、合同で脅威を評価する必要性、そして合同で捜査する・調査する・対応する必要性の2点を挙げ、この二つの大きな課題を認識するのが2日間の重要な目的であると述べた。そして、国内でのこの問題認識の背景として、2018年3月に行われた、WHO（世界保健機関）による日本の合同外部評価（JEE）による指摘があったとして、JEEにおける「公衆衛生と治安当局の連携」という評価項目での評価、指摘事項を紹介した。そして、今回のワークショップで期待する点として、第一に生物テロ対応の諸外国の先進的な事例、特に米国とドイツの事例を学ぶこと、第二に、東京オリンピック・パラリンピック大会に向けて、国内での公衆衛生とセキュリティの連携強化方策をこのワークショップをきっかけにさらに検討を進めていくことであると述べた。最後に、開催にあたってご尽力いただいた関係機関に感謝を述べた。

Session#1 Strengthening public health -security interface in Japan:

Aim of this workshop

Presenter: Dr. Tomoya Saito, Department of Health Crisis Management, National Institute of Public Health

Dr. Saito from NIPH, the organizer of this international workshop, explained the backgrounds and aims of this workshop. At the beginning, Dr. Saito raised two major reasons why public health and security should work together to confront bioterrorism; one is the need for joint threat assessment, and the other is the need to jointly investigate and respond; and said that recognizing these two issues was an important goal of this two-day workshop. Dr. Saito pointed out that domestic awareness of this problem was raised due to the report and recommendations by WHO (World Health Organization)'s Joint External Evaluation (JEE) of Japan in March 2018 and introduced the results of Japan's evaluation and recommendation under the JEE's evaluation item "Linkage between public health and security". Dr. Saito said that, first, he expected that this workshop would be a learning opportunity of the best practices in other countries dealing with biological terrorism, especially the cases of the United States and Germany. Secondly, he said that he expected that this workshop would motivate a further study how to strengthen cooperation between public health and security in the country before the Tokyo Olympic and Paralympic Games. Dr. Saito concluded his presentation appreciating relevant agencies that helped to hold this event.

Strengthening Public health (PH) – Security Interface in Japan

日本における公衆衛生とセキュリティの連携強化

Tomoya Saito, MD, MPH, PhD

齋藤 智也

Dept. of Health Crisis Management
National Institute of Public Health
国立保健医療科学院健康危機管理研究部



Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019 | Tokyo Japan

Challenges in Bioterrorism Preparedness and Response

バイオテロ対策・対応の課題

- **Who should take a lead ? PH or Security?**
誰がリードするか？公衆衛生？セキュリティ？
- **Need for joint threat assessment**
合同脅威評価の必要性
 - PH never knows for what to prepare
公衆衛生側は何に備えれば良いのかわからない
- **Need for joint investigation & response**
合同捜査・対応の必要性
 - Bioterrorism may happen in a covert scenario
バイオテロは秘匿的に発生しうる
 - Need for both crime control and disease control
犯罪対応と疾病対策の両者が必要

Awareness in Japan -1

国内における問題認識

- FBI WMD Seminar (2008)
FBIによる大量破壊兵器セミナー
 - MEXT Project for a Safe and Secure Society
文部科学省安全安心科学技術プロジェクト
- Keio G-SEC Seminar Series on Bioterrorism and Emerging Diseases (2009)
“How to investigate a potential bioterrorism event?”
慶應大学グローバルセキュリティ研究所感染症バイオテロ勉強会
「異常な感染症の発生を知る：原因の調査」
- No joint bioterrorism exercises has been planned specifically addressed PH and security interface.
公衆衛生とセキュリティの連携に焦点を当てた訓練は行われてこなかった。



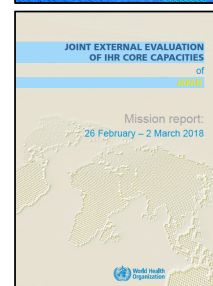
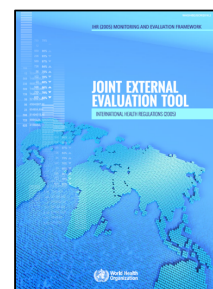
KEIO G-SEC Seminar 2009

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019| Tokyo Japan

Awareness in Japan -2

国内における問題認識

- **WHO Joint External Evaluation**
WHO 合同外部評価
 - External evaluation of core capacities for health security (prevention/detection/response of public health emergency) required by IHR
国際保健規則(IHR)に基づき求められる公衆衛生危機を予防・検知・対応する基礎能力の外部評価
 - Started in 2016
2016年に開始
 - Japan was evaluated in 2018
日本は2018年に評価を受けた



Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019| Tokyo Japan

WHO JEE R3

Linking PH and security authorities

WHO合同外部評価：公衆衛生と治安当局の連携

- Evaluated the capacity for a rapid, multisectoral response (including the link between PH and law enforcement) in case of a deliberate biological events
生物テロ対策発生時の多機関連携（特に公衆衛生と警察の連携）能力を評価
- Scored 4/5 "Demonstrated Capacity"
日本は5点満点中4点（能力は実証されている）

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019| Tokyo Japan

WHO JEE R3

Linking PH and security authorities

WHO合同外部評価：公衆衛生と治安当局の連携

Strengths/ best practices 強みとベストプラクティス

- There is a **clear framework for cooperation** among national and local government agencies for managing bioterrorism events described in the Response to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism and the Model of Collaboration for responding to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism Together with Relevant Local Organizations, respectively.
連携枠組みが構築されている(NBC現地関係機関連携モデル等)
- Japan **conducts exercises** on response to biological terrorism annually as a part of the Civil Protection Exercise.
生物テロ演習が国民保護訓練の中で毎年国内で実施されている
- A **whole-of-government action plan** has been established to respond to influenza pandemic where roles and responsibility for security agencies have been defined as part of the outbreak response in cooperation with public health agencies.
新型インフルエンザに対して（セキュリティ部門を含む）政府全体の行動計画がある

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019| Tokyo Japan

WHO JEE R3

Linking PH and security authorities

WHO合同外部評価：公衆衛生と治安当局の連携

Areas that need strengthening/challenges

強化すべき領域・課題

- **Detailed operational plans** may need to be reviewed and improved through table-top exercises for response to biological events.

机上演習等を通じた詳細なオペレーション計画の確認

- There may be opportunities **to further promote information sharing** between public health and law enforcement agencies through joint exercises in response to man-made biological events.

合同演習を通じた公衆衛生と警察の情報共有の促進

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019 | Tokyo Japan

WHO JEE R3

Linking PH and security authorities

WHO合同外部評価：公衆衛生と治安当局の連携

Recommendations for priority actions

優先的に取り組むべき事項の提言

- Consider strengthening MHLW liaison and exchange of information with security authorities.

MHLWリエゾン機能とセキュリティとの情報交換強化

- Consider exploring an information sharing mechanism for classified information so that MHLW can be a regular recipient and contributor to government intelligence briefing documents.

厚労省がインテリジェンスに参画可能な機微情報の共有メカニズムの検討

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019 | Tokyo Japan

Aim of this workshop

ワークショップの目的

- Learn best practices in bioterrorism response
生物テロ対応の諸外国の先進的な事例を学ぶ
 - Try the joint training by CDC and FBI
米国で行われている公衆衛生と法執行機関の連携訓練を体験する
 - Learn the real joint field operation by PH and law enforcement in Germany
ドイツにおける公衆衛生と法執行機関の連携と現場での共同対応事例を学ぶ
- Discuss how to reinforce the interface towards Tokyo2020
東京オリパラに向けた国内での連携強化方策を検討する

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019 | Tokyo Japan

Acknowledgement

謝辞

- This workshop is supported by
本ワークショップは以下の支援を受けて実施しています。
 - MHLW Health Science Research Fund
Research Group on Smallpox vaccine and Bioterrorism Preparedness"
(PI: Dr. Saijo, NIID)
厚労科研費天然痘ワクチン・バイオテロ対策研究班（研究代表：感染研西條部長）
 - National Center for Global Health and Medicine
国立国際医療研究センター国際協力局
 - US Embassy in Japan 在東京米国大使館
 - In-kind support
 - MHLW 厚生労働省
 - US CDC 米国疾病対策センター
 - FBI 連邦捜査局
 - Robert Koch Institute (RKI) ロベルトコッホ研究所（独）
 - Berlin Police ヘルリン市警

Int'l WS Bioterrorism | March 19-20, 2019 | Tokyo Japan

セッション2 ワークショップの議題とゴール、目標 – CDC 課長挨拶 –

演者： 米国疾病対策センター事前準備・新興感染症課課長 ヘンリー・ウォルケ ほか

開会にあたり、米国疾病対策センター（CDC）と連邦捜査局（FBI）により米国で実施されている合同調査・捜査ワークショップを担当する米国 CDC、事前準備・新興感染症課のウォルケ課長よりご挨拶いただいた。初動での協力により公衆衛生にもメリットがあるし、疫学調査が捜査にも資することを強調し、参加者、企画者、講演者らに感謝の言葉を述べた。

また、FBI と CDC より、このワークショップの議題と公衆衛生機関とセキュリティ機関のそれぞれにとってのゴール、目標を説明した。

Session#2 Workshop Agenda, Goals and Objectives/Remarks

Presenter: Dr. Henry Walke, Director for the Division of Preparedness and Emerging Infections (DPEI), National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, U.S. Center for Disease Control and Prevention, CDC/FBI

The session began with a greeting by Dr. Walke, Director of the Division of Preparedness and Emerging Infections, which organizes the Joint Investigations Workshop conducted by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Federal Bureau of Investigation (FBI). He emphasized how the cooperation in the initial steps is beneficial for public health and how the epidemiological investigation could contribute to the criminal investigation, and thanked participants, planners and facilitators.

FBI and CDC introduced the current situation and challenges pertaining to bioterrorism for both public health and law enforcement and explained goal and objectives of the workshop.

セッション3 ドイツの経験：リシン手製爆弾への対応

演者：ベルリン市警、ロベルト・コッホ研究所

ベルリン市警察のシルギッシュ氏およびロベルト・コッホ研究所のクリスチャン・ヘルゾグ氏より自己紹介の後、ヘルゾグ氏より、事件現場管理について、特に2018年6月にドイツで発生したリシン毒素を使った手製爆発装置による攻撃未遂事件の対応事例を紹介した。テロの企図から逮捕に至る過程を概説し、特に、現場での逮捕や犯罪現場管理、証拠分析、除染の関係機関の役割分担を示し、公衆衛生とセキュリティセクターの緊密な協力なしに事件管理は行えなかったこと、また、証拠を示すことができなかったであろう、と述べた。続いて、バイオテロの脅威とリスク評価について、ドイツのアプローチを概説した。生物テロは決して予期できないものではなく、インテリジェンス機関はテロ集団の関心と能力、公衆衛生機関は生物剤の特徴を知る立場にあり、共同して、テロのシナリオや使われる剤、被害やインパクトといった脅威評価を行う必要性を指摘した。また、「代表的な」シナリオを開発して準備する必要性を述べた。

Session#3 Experience from Germany: Response to a ricin IED

Presenter: Berlin Police CID & RKI

After the self-introduction from Dr. Holger Ciglasch from the Berlin Police and Dr. Christian Herzog from the Robert Koch Institute (RKI), Dr. Herzog talked about crime scene management, introducing the actual case of attempted attack with an improvised explosive device with ricin that occurred in Germany in June 2018. He outlined the process from the attempt of terrorism to arrest and focused the roles of relevant agencies for on-site arrest and crime scene management, evidence analysis and decontamination. He emphasized that without close cooperation between public health and security sector, they could not have managed the case and might have failed to provide evidence. He then outlined the German approach to bioterrorism threats and risk assessment. He pointed out that, bioterrorism is by no means fully unpredictable, intelligence services are aware of interest and capabilities of terrorist groups, and public health agencies are in a position to know the characteristics of bioagents, thus joint threat assessment on the terrorism scenario, bio-agents, damages and social impacts, etc are crucial. He also mentioned the need to develop and prepare for a "typical" scenario.



図 ロベルト・コッホ研究所とベルリン市警による講演セッション
Figure. Lecture Session by RKI/Berlin Police

セッション4 CBRNE テロリズムの概要 CBRNE Threat Briefing

演者 : FBI と CDC

化学物質 (Chemical)、生物剤 (Biological)、放射性物質 (Radiological)、核 (Nuclear)、爆発物 (Explosive) に関連したテロリズムについて、その歴史と現在の状況について概要を説明した。CBRNE テロリズムに使用される物質の種類について説明があり、過去に使用された具体的な事例についても紹介があった。セッションの参加者はクリッカーを使用したアンケートに回答することで積極的に参加する機会があった。テロリズムの評価のプロセスについても説明があり、脅威の同定、その影響、規模についての評価方法について説明があった。特に、テロの影響と可能性の点で考慮した際、病原体は影響・可能性共に中等度であり、生物毒素は使用性される可能性が高いことが紹介された。

Session # 4 CBRNE Threat Briefing

Presenter: FBI and CDC

Brief introduction to historic and current threat environment related to chemical, biological, radiological, nuclear, and explosive agents. The session described the different types of CBRNE materials and how they have been used in the past. Participants were actively involved in the presentation by answering various multiple-choice questions via clickers. The session also covered the process related to CBRNE threat assessment, including identification of threat, its effects, and its scale. Specifically, biological pathogens are considered to have moderate level of both potential impact and likelihood of occurrence, while biological toxins are considered to have high likelihood of occurrence.

セッション 5 生物剤についての概要

演者：FBI と CDC

米国 CDC より、生物剤（細菌、ウイルス、毒素）とその兵器としての使用の概要を説明。始めに、生物テロの定義について説明があり、それぞれの生物剤の特徴や治療についての基礎知識について紹介した。また、どのようにして生物剤へ曝露されるのか、複数の曝露の経路について説明し、テロリストが生物テロを選択する理由や最適な生物剤の性質についても述べた。また、現時点での生物テロへの脅威について、生物剤の取得、作製、散布の面から説明があった。最後に、可能性と影響の面での脅威評価について紹介した。

Session # 5 Overview of Biological Agents

Presenter: FBI and CDC

The session gave an overview of biological agents (bacteria, viruses, and toxins) and their use as weapons. The participants were first introduced to the definition of bioterrorism, and basic knowledge on agents with regards to their characteristics and treatment. The facilitators explained multiple routes of exposure for biological agents, including inhalation, ingestion, absorption, and injection. The session also discussed why someone would choose bioterrorism as a method of attack and what are the ideal qualities of an agent that could be used for an attack. The current threat of bioterrorism, with regards to its acquisition, production, and dissemination, was also presented. The session concluded by an introduction of threat assessment in terms of probability and impact.



図 CDC/FBI による講演セッション
Figure Lecture Session by CDC/FBI

セッション6 日本での公衆衛生対応について

演者：厚生労働省健康局結核感染症課 嶋田 聡

生物テロ対策に関連する公衆衛生対応として、日本における感染症の予防・検知・対応の取組みについて紹介された。予防的取組みとしては、感染症法において病原体の管理体制が取られ、一種から四種の病原体等が指定され、管理がなされていることが紹介された。検知としては、感染症サーベイランスの実施と報告の体制が紹介された。対応としては、感染症法に基づく様々な措置のほか、生物テロ対応のマニュアルを厚労科研究班により作成しウェブサイト上で提供していることのほか、CBRN テロを想定した現地関係機関連携モデルが示されていることを紹介した。

Session#6 Public Health Response in Japan

Presenter: Dr. Satoshi Shimada, TB and Infectious Disease Control Division, MHLW

Dr. Shimada introduced Japan's prevention, detection and response measures for infectious diseases as public health countermeasures against biological terrorism. As preventive measures, he introduced the pathogen control system under the Infectious Diseases Control Law, which oversees designated pathogens categorized into class 1 to 4 pathogens. As detection measures, implementation and reporting of national infectious disease surveillance was introduced. In addition to various measures based on the Infectious Diseases Control Law, Dr, Shimada also mentioned a manual on countering bioterrorism, which was developed by a research team funded by MHLW, as well as cooperation models among relevant local organizations for responding to CBRN terrorism.

セッション7 日本での警察の対応について

演者：警察庁警備局警備課 警視 廣瀬 健吉

警察における NBC テロ対策について、背景として、警察の国際テロ対策の取り組み、テロ対処部隊の概要、オウム真理教事件の反省と教訓についてお話しいただいた後、NBC テロ対応専門部隊等や対処の基本的考え方、装備資機材、連携モデル、連携訓練についてご紹介いただいた。冒頭に、東京オリンピック・パラリンピック競技大会の開催までに推進していくべき施策をまとめた「警察庁国際テロ対策強化要綱」の概要、警察のテロ対処部隊の構成を紹介した。そして、2つのオウム事件の反省教訓として、高度な科学技術についての知識不足が挙げられたことから、化学剤に関する研究室を科学警察研究所に新たな設置するなどの取り組みが行われてきたこと、ほか、2001年の米国同時多発テロ等を受け、NBC テロ対処能力の強化のため、NBC テロ対応専門部隊が9都道府県に創設され、その他38府県には初動対応のための装備を有するNBC テロ対策班が設置されていることが紹介された。

警察のNBC テロ対処における任務としては、現場検知、立ち入り規制、採取、救出救助、避難誘導、除染汚染検査など、多岐にわたっており、なかでも、特に捜査を行う特殊性から証拠の採取活動が重要な任務であることを強調した。現地での活動については、NBC テロその他大量殺傷型テロ対処現地関係機関連携モデルに活動モデルが示されており、国民保護訓練等で関係機関との連携訓練を実施していることを紹介した。最後に、現場対処能力の向上のためには、装備資機材の充実強化、関係機関との連携強化、現場対処訓練、教養等の徹底が重要であると述べた。

Session#7 Law Enforcement Response in Japan

Presenter: Mr. Kenkichi Hirose, Superintendent, Security Division, Security Bureau, National Police Agency

Mr. Hirose, a Superintendent at the National Police Agency briefed the anti-NBC terrorism activities in Japanese police. As a background, he introduced the "National Police Agency's Anti-International Terrorism Activities Reinforcement Framework" which indicates the measures to be promoted before the Tokyo Olympics and Paralympic Games, and lesson learned from the two sarin incidents by Aum Shinrikyo, which urged police to strengthen the advanced science and technology and led to the establishment of chemical lab in the National Institute of Police Sciences. He also mentioned that, in response to the 2001 US terrorist attacks, highly equipped Special Response Corps and Response against NBC terrorism were created in 9 prefectures and Response Squads against NBC terrorism for the initial response in other 38 prefectures to strengthen NBC response capabilities.

Then, he presented the detail of response system against NBC terror attacks including, equipment, cooperation models, and joint exercises. The police's task in dealing with NBC terrorism is wide-ranging, such as on-site detection, access control, collection of evidences, rescue, leading evacuation, decontamination testing, etc. He emphasized that the collection of evidence is particularly important due to the police's primary role of the investigation. Regarding activities in the field, he mentioned "Model of Collaboration for responding to the NBC Terrorism and Other Massively Destructive Terrorism Together with Relevant Local Organizations" for the field operation with multiple agencies and showed some examples of joint exercises under the Civil Protection Exercises. He concluded that improving equipment, reinforcing collaboration with relevant organizations and enhancing field operation exercises and knowledge base are the key to improve response capacity in the field.

セッション 8 公衆衛生と警察の合同戦略

演者 : FBI と CDC

米国 FBI と CDC より、生物テロの対応時に公衆衛生担当者と警察が活用できる合同戦略や合同プロトコルについて紹介した。セッションの最初に合同調査・捜査の利点について説明があり、合同調査・捜査モデルの要素について紹介した。要素の一つ、情報共有については、ワークショップ 2 日目のグループワークで演習も実施したが、情報の種類、公衆衛生と警察それぞれにとっての契機、プロトコルについても詳細な説明があった。機密情報に関する問題など、情報共有にあたる問題点については、参加者も興味があるようであった。モデルの要素の一つ、合同脅威評価についても説明があり、ビデオを用いて実際にどのように実施されるか紹介した。面接/事情聴取についてもビデオを用いて説明した。最後に、合同訓練について紹介があり、参加者も今後の合同ワークショップや合同訓練について前向きに検討する様子があった。

(参考)

合同脅威評価の紹介ビデオ: <http://vimeo.com/85657144>

合同インタビューの紹介ビデオ: <http://vimeo.com/87104548>

Session #8 Joint Public Health and Law Enforcement Strategies

Presenter: FBI & CDC

FBI and CDC introduced joint strategies and protocols that can be utilized by public health and law enforcement during a bioterrorism response. The session began with an explanation of benefits related to conducting joint investigations, followed by elements of the Joint Investigations Model. Amongst the elements was information sharing, which was practiced during breakout group exercise later in the workshop. Types of information, triggers for each sector, and notification protocol were introduced. Challenges to information sharing, including barriers related to sensitive information, were presented, which seemed to have elicited interest among participants. Another element of the Joint Investigations Model, joint threat assessment, was also explained in detail, accompanied by a short film showing how the assessment can be conducted in a real-life scenario. Example of a joint interview was also described with a short film. At the end of the session, joint training programs were discussed, which seemed to have encouraged participants to consider joint workshops and exercises in the future.

(References)

Joint Threat Assessment: Video: <http://vimeo.com/85657144>

Joint Interview: Video: <http://vimeo.com/87104548>

セッション9 合同リスクコミュニケーション

演者：FBI と CDC

米国 CDC より、生物テロ事例におけるリスクコミュニケーションの基本的な考え方について紹介した。Crisis and Emergency Response Communication (CERC)の原理について紹介し、適切なコミュニケーションの重要性について検討する機会となった。特に、正確な情報を提供する事と同様に、共感を示すことも不可欠であるとの説明があった。また、生物テロ事例における特有のコミュニケーションの問題点についても述べ、強い感情反応が予想されるという面で、テロリズムが他の危機的状況と異なると説明した。そのうえで、危機的状況においてどのように有効なコミュニケーションをとるべきか、過去の事例における例と共に紹介した。最後に、生物テロの捜査/調査においては、公衆衛生担当者と警察が合同でコミュニケーションを行うことの有用性について説明があり、危機的状況の全ての段階における合同コミュニケーション計画の作成方法についても説明があった。

参考文献:

US CDC. Crisis Emergency Risk Communication.
<https://emergency.cdc.gov/cerc/index.asp>

Session#9 Joint Risk Communications

Presenter: FBI & CDC

Principles of Risk Communications during bioterrorism events were presented by CDC. Crisis and Emergency Response Communication (CERC) principles were introduced, where participants had the opportunity to consider the importance of successful communication. Specifically, the facilitator discussed how an expression of empathy is as essential as delivering accurate information. The session also covered communication challenges during a bioterrorism event, explaining how a terrorism incident could be different than other crises in terms of eliciting strong emotional reaction. Participants were provided with tips on how to communicate effectively during a crisis, accompanied by examples from previous events. Lastly, the importance of coordination in joint communication was discussed, followed by an explanation on how joint communication plan can be developed for all phases of an emergency.

References:

US CDC. Crisis Emergency Risk Communication.
<https://emergency.cdc.gov/cerc/index.asp>

セッション 10 事例検討：2006年の肺炭疽事案

演者：CDC

米国での法執行機関と公衆衛生の合同捜査・調査に焦点を当てた報告であり、2006年のペンシルバニア州とニューヨークでの肺炭疽の事案が提示された。症例、疫学情報、捜査情報が段階的に提示され、参加者は合同捜査・調査が実際はどのように実施されるのか体験することが出来た。本事案に関する反省点や今後の推奨事項についても紹介があり、今後の参考として参加者にとって興味深い内容の様子であった。

Session 10 Case Study: 2006 Inhalation Anthrax

Presenter: CDC

The session was a U.S. case presentation highlighting law enforcement and public health joint investigations. The case was on inhalation anthrax investigation in Pennsylvania and New York City in 2006. As the facilitator provided information on the initial case, epidemiologic findings, and law enforcement investigation, the participants had the opportunity to walk through how joint investigation is conducted in real-life. Lessons learned from the case was also introduced, followed by recommendation, which seemed to have perceived with interest among participants for future reference.

セッション 11 バイオテロ事案の共同オペレーション管理

演者：ベルリン市警、ロベルト・コッホ研究所

ドイツによる生物テロ現場の管理（犯罪現場の管理、現場でのオペレーション管理、証拠物件(DNA、指紋、生体サンプル)の法医学検査等)の事例をご紹介いただいた。冒頭、ロベルト・コッホ研究所のヘルゾグ博士とベルリン市警のシルギシュ博士が現場管理の基本的な考え方について概説したのち、警察と公衆衛生がバイオテロ事案に対処する際の課題を、ドイツでの実働演習のビデオを見せながら検討した。

ドイツで行われたバイオテロ事件の実動演習事例は、3日間かけて大規模に行われた。集合住宅に設けられた、爆発物や生物剤を扱っているとみられるバイオテロ実験室に、容疑者がおり、一人は感染症を発症している可能性がある、という状況設定で進められた。この実験室に特殊部隊が踏み込む際、特殊部隊は个人防护具に何を着るか、外傷のある感染症が疑われる容疑者をどのように管理するか、現場のサンプルをどのように採取するか、といった問いが投げかけられた。

最後に、教訓として、標準的な対応手順を簡便に共有できるようにすること、バイオテロ現場対応チームは警察と公衆衛生の専門家で構成すること、バイオセーフティラボで警察の法医学専門家により（ラボ科学者の監督のもと）法医学分析を行えるようにすること、公衆衛生側が現場で対処できるようにすること、外傷のある感染症患者に対応できて警察も受け入れられる病院を有すること、公衆衛生関係者から医療関係者や警察に様々な関連情報をいつでも提供できるように準備しておくことを挙げた。

Session #11 Joint operational management of a bioterrorism incident

Presenter: Berlin Police CID, RKI

The strategies of crime scene management (crime scene management, field operational management, forensic examination of evidence (DNA, fingerprints, biological samples, etc.)) on a biological event was introduced. At the beginning, Dr. Herzog from RKI and Dr. Ciglasch from the Berlin Police outlined the basic concept of on-site management and discussed the challenges on a joint response by public health and police to a bioterrorism event showing a video of a field exercise in Germany.

The large-scale field exercise was conducted over three days in Germany. The scenario was on the case management of a bioterrorist lab in an apartment building, where suspects including a suspected infectious disease patient handled explosives and biological agents. Questions were asked to participants i.e. how the personal protective equipment should be selected for special forces, how to manage the infectious suspect with trauma, and what and how to take samples from the field and etc.

They pointed out lesson learned; the concise standard response procedures should be easily shared with relevant organization; the bioterrorism response team should be composed of both police and public health experts; forensic analysis should be done by police forensic experts in biosafety labs (under supervision of the lab scientists); public health should be able to cope with police at the scene; a hospital with a high level isolation unit should be able to accept trauma patient and police forces; and public health must have all relevant information ready for medical professionals.

セッション 12 演習：情報共有（グループワーク）

ファシリテーター：FBI と CDC

セッション 12 及び 13 は、公衆衛生関係者と警察関係者を混合した二グループに分かれ、米国 CDC 及び FBI の司会進行の下で演習を実施した。各部屋では、公衆衛生関係者と警察関係者の 2 グループに分かれ、2019 年ラグビーワールドカップ開催に向けた対策本部での 1 日 1 回の情報共有ミーティングを行う、という想定で進行した。それぞれのグループに情報が付与され、各グループで内容を検討したのち、情報を選別しまとめ、双方にブリーフィングを行う、という設定で行われた。情報共有ミーティングを 1 ラウンド行ったのち、追加の情報提供が行われ、計 2 ラウンドこれを繰り返したのち、両者の情報が結びついた事案について検討を行った。その後、種明かしが行われ、双方の情報で結び付けられなかった事案を検討し、双方の情報のニーズや提供方法について議論を行った。機微情報のため共有の制限などにより、情報交換の際に省略しすぎると見えるべき結びつきが見えないことを体感できる演習であった。

Session#12 Exercise: Information Sharing Exercise (Breakout Groups)

Facilitator: FBI & CDC

Table-top exercises between public health and law enforcement sectors were conducted with facilitators from CDC and FBI for session 12 and 13. Each room was divided into two groups, groups of public health official and police official, and a daily information sharing meeting at the task force for the 2019 Rugby World Cup was role-played. Public health and law enforcement information was given to each group and the group selected, summarized, and briefed the information for the other group. After one round of information sharing meeting, additional information was provided, and after repeating this round for a total of two rounds, cases in which the two pieces of information were linked were examined. The case that was not linked by both information was examined during the briefing session, and the needs and better methods of providing information between two sectors were discussed. It was an exercise that enabled participants to realize that seemingly apparent connection cannot be seen if too much information was omitted during information exchange, for reasons such as the restrictions on sharing information due to its sensitivity at the law enforcement side.

セッション 13 ワールドカップ騒動 (グループワーク)

ファシリテーター : FBI と CDC

CDC 及び FBI 担当者の司会により、合同捜査/調査時の公衆衛生担当者と警察それぞれの役割と機能について、2019 年ラグビーワールドカップでの事案を想定した架空のケーススタディ形式で検討を行った。ラグビーワールドカップの代表チーム選手に肺ペスト患者が確認された、というシナリオで開始し、選手の行動歴や、ワールドカップへの脅迫の存在、病原菌の紛失情報等が追加情報として加えられ、それぞれの局面での対応についての検討が行われた。それぞれでの局面での公衆衛生と警察の双方の対応について、活発な議論が行われた。

Session #13 World Cup Madness (Breakout Groups)

Facilitator: FBI & CDC

Led by the facilitators from CDC and FBI, the group discussion was conducted on the roles and functions of the public health and the police officers during the joint investigation under a fictional 2019 Rugby World Cup case study. The scenario started with the identification of a pneumonic plague patient in a Rugby World Cup national team player. Later, the stories on patient's travel history, information on a threat to the World Cup, missing pathogen, etc. were added.

Participants actively participated in the discussion regarding the response in each phase from both the public health and police perspectives.



図 セッション 12 のグループワーク風景
Figure Group work Session #12

アンケート結果の概要 (詳細は別紙参照)

アンケートには18名が回答した(回答率:37%)。その内訳は、警察9名、公衆衛生6名、医療1名、その他2名であった。

全体としては、構成・内容等、「とても良かった」または「良かった」との回答がほとんどであり、「あまり良くなかった」「良くなかった」という回答は無かった。「海外での事例や連携を見ることが出来て、非常に有意義だった」「時間が短く感じた」といった回答が寄せられていた。各セッションの評価では、特に実際の事例を元にした講演であるドイツのリシン爆弾製造未遂対応事例や2006年の肺炭疽事案、そして2日目の演習形式のセッションが高い評価を得た。学びの自己評価については、「公衆衛生と警察の情報共有の意義」や「共同演習の意義」について「かなり理解した」と回答する者が特に高い割合(それぞれ65%、47%)を占めた。一方で、「生物テロが疑われた時、いつ他の機関に知らせるべきか」「生物テロが疑われた時誰に知らせるべきか」「情報共有の難しさを乗り越える方法」「連携を維持するための覚書等の重要性」については、「少々分かった」とするものも2~3名存在しており、情報共有の意義については理解が得られたものの、具体的な実施方法については今後課題を残したと考えられる。「日本で合同で行うには、まだ決めなくてはならないことが多いと感じた」というコメントもあった。

「生物テロ対策について得られた新たな知見」については、互いの機関の活動内容のみならず、対応における法的な壁や、国によって脅威評価や優先順位が異なることを挙げる声もあった。今後の具体的な活動としては、連携を深めること、合同訓練の実施が挙げられていた。今後日本として行うべきこととしては、ワークショップの実施により知識を増やしたり連携を強化したりすることや、合同で動くための法的な整備の必要性を指摘する声もあった。また、訓練を何回か繰り返す必要があることを指摘する声もあった。

Summary of the Results of Evaluation Form (See Appendix for details)

Eighteen participants (police; 9, public health; 6, medical practice; 1, and others; 2) responded to the evaluation form (Response rate: 37%).

Most responded "very good" or "good" for the moderation and content, and none answered "fair" or "poor" in evaluating the workshop as a whole. Comments included "very informative to learn about case studies and exercises in other countries" and "more time needed". Participants favored lectures based on actual cases, such as "#3 Experience from Germany: Response to ricin IED", "#10 Case Study: 2006 inhalation anthrax", and an exercise on the second day. Based on the self-assessment, many responded, "learned a lot" on "value of information sharing between public health and law enforcement" and "benefits of jointly conducting training and exercise programs" (65% and 47%, respectively). Although the benefits of information sharing have been well understood, there may be a challenge remaining on "how". There were several responses "learned some" on "when to contact other agencies", "who to contact at other agencies" "strategies to overcome challenges with information exchange" and "benefits of a written protocol/MOU". Some noticed the need for further development of the protocol to perform the joint exercise in the country.

Participants pointed out not only the activities of each other's organizations but also the legal barriers in response and the difference in priorities and threat assessment by countries as "new knowledge gained on measures against bioterrorism". Specifically, some pointed out the need for strengthening cooperation and conducting joint exercises for future activities. Some raised the needs for more workshops to increase knowledge and reinforce cooperation, conducting exercises repeatedly and legislation for joint activities.

終わりに

本ワークショップの実施にあたり、厚生労働科学研究費の支援を受けた。会場は国立国際医療研究センターよりご提供いただいた。米国大使館より、茶菓子と飲み物のご提供を頂いた。米国疾病対策センターおよび連邦捜査局、ドイツロベルトコッホ研究所、ベルリン市警察には教材の提供及び講師を派遣いただいた。この場を借りてお礼申し上げます。資料の翻訳は、米国疾病対策センター/厚生労働省の高橋里枝子、厚生労働省の杉原淳、国立保健医療科学院の齋藤智也が行なった。

Conclusions & Acknowledgements

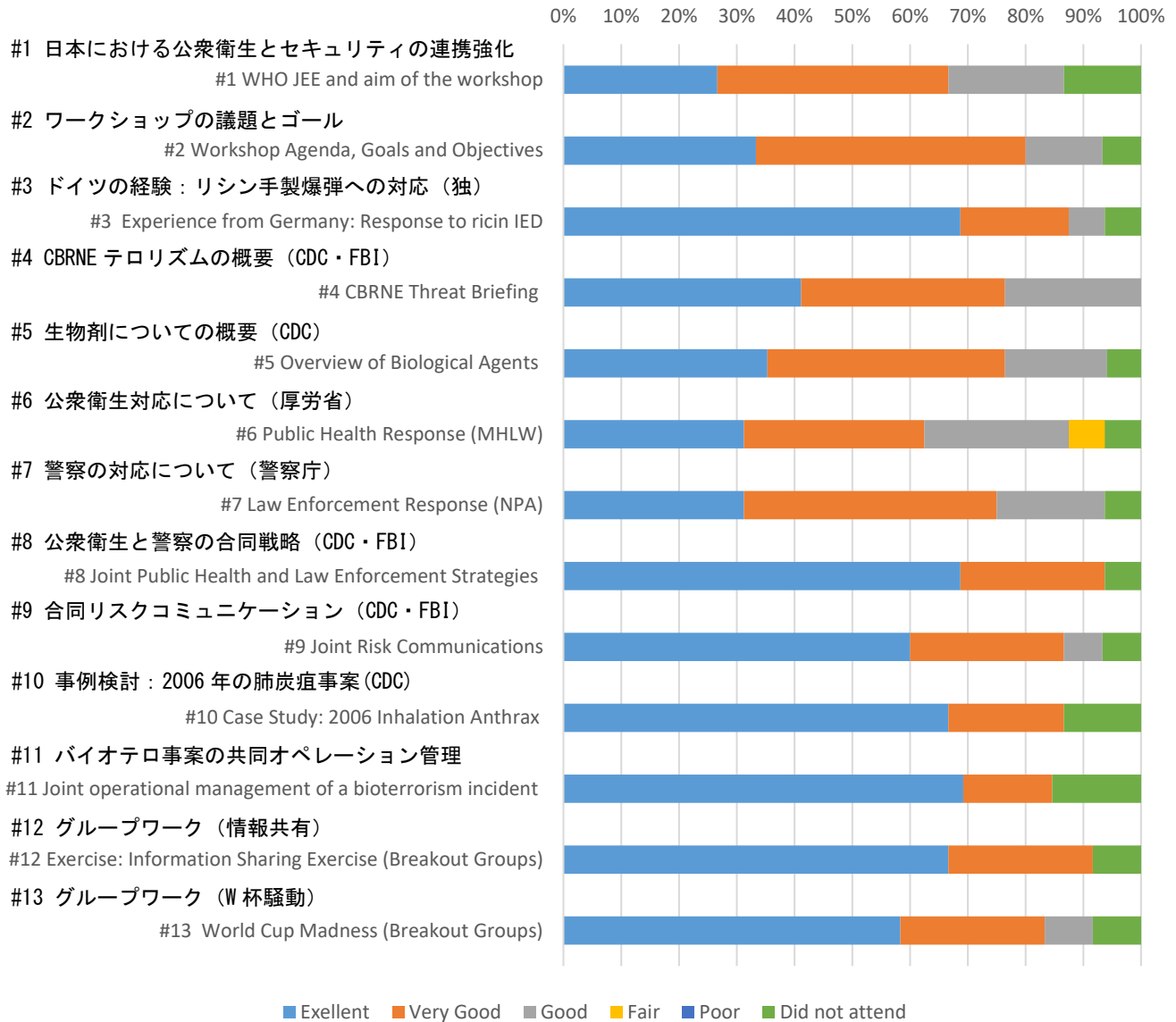
This workshop was funded by the Health Science Research Fund by MHLW. We thank the National Center for Global Health and Medicine for providing the venue, US Embassy in Japan for snacks and drinks for tea breaks and US CDC, FBI, RKI and Berlin Police for providing educational materials and dispatching lecturers.

Translations of slides, videos and documents were provided by Drs. Rieko Takahashi (US CDC/MHLW), Jun Sugihara (MHLW) and Tomoya Saito (NIPH).

**生物テロに対する警察/公衆衛生
合同対応に関する国際ワークショップ
参加者アンケート結果**

**International Workshop on Joint Law Enforcement
/Public Health Response to Bioterrorism
Survey Results**

各セッションの評価 Assessment of courses



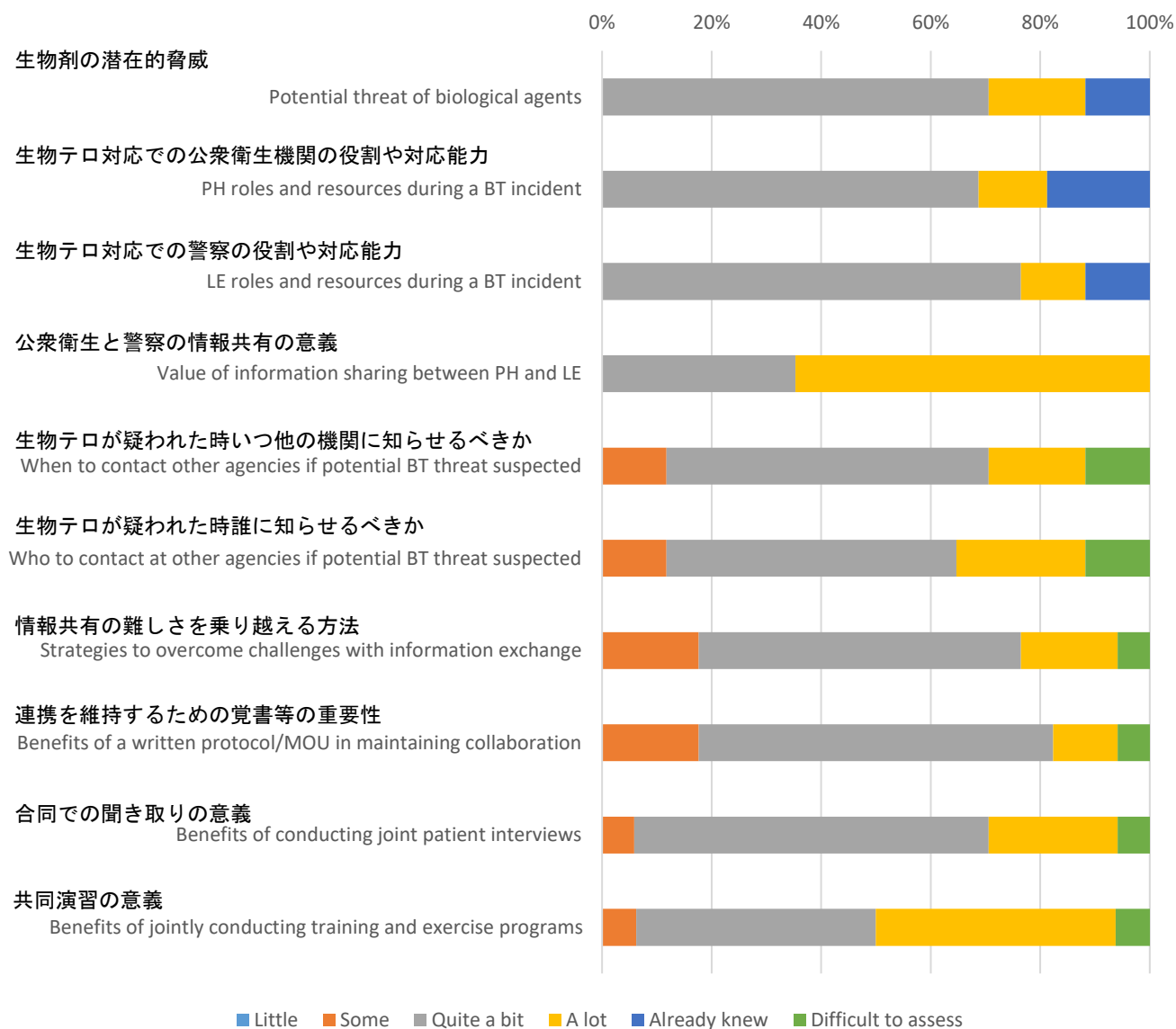
自由記載コメント：

- 海外での事例や訓練を見ることができ、非常に有意義であった。情報共有の必要性はとても理解できましたが、今分どの様に共有していくか具体的な方法について検討が必要と感じました。
- グループワークの進みが早く、もっと時間をかけてじっくりやりたい。
- 特にドイツでのBテロ合同訓練の映像が大変ためになった。日本でも近いうちに行きたい。

Comments：

- Very informative to learn about case studies and exercises in other countries.
- Understood how important it is to share information, and realized that concrete process needs to be considered going forward.
- I wish we had more time for breakout groups.
- The video on German bioterrorism exercise was helpful. I hope we can have one in Japan soon.

学びの自己評価 Learning about topics



自由記載コメント

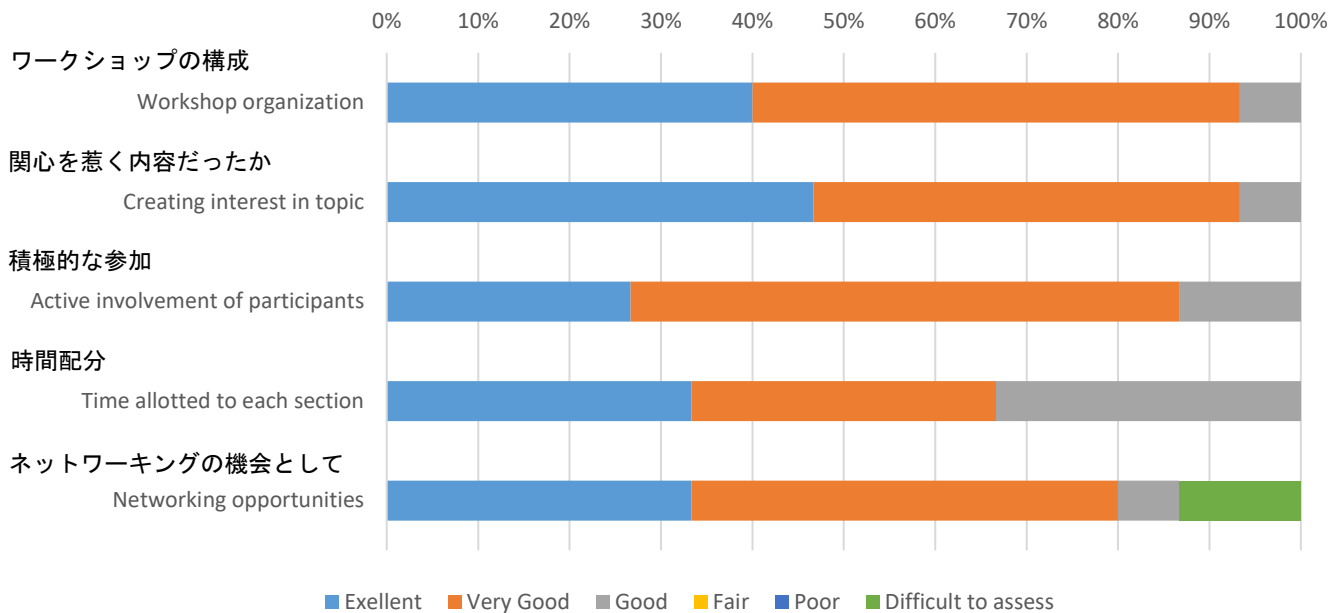
- ・ 今後も、公衆衛生との連携は必要であると感じた。
- ・ 県の立場（関与すべき範囲）について、考えることができました。
- ・ 専門的な知識について、整理・準備が必要と感じました。
- ・ 日本で合同で行うには、まだまだ決めなくてはならないことが多いと感じた。

Comments :

- ・ Realized that it is necessary to maintain collaboration with Public Health.
- ・ Had the opportunity to think about the roles of prefectures (extent of involvement).
- ・ Realized that summarizing and preparing expertise is necessary.
- ・ We have a lot to decide before we can conduct joint investigation in Japan.

ワークショップ全体としての評価

Overall workshop



特に本ワークショップの改善すべき点について：

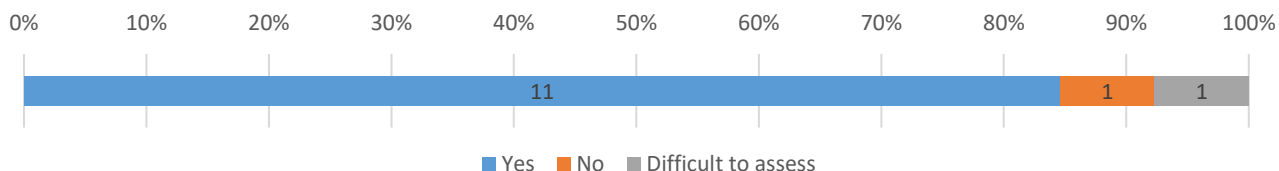
- ・ 国レベル、地方レベルの担当者がそれぞれ参加しているとよいと感じました。
- ・ 時間が短く感じた。
- ・ 展開が早すぎて、対応がおいつかなかった。
- ・ 1日前半の、CBRNテロ、Bテロの概要の講義は不要

Comments (How the workshop could be improved):

- ・ Would have been better if staff from both the national level and local level attended.
- ・ More time needed.
- ・ The workshop proceeded too quickly, and it was hard to keep up.
- ・ Overview of CBRNE and biological agents may not be necessary.

東京オリパラ開催に向けて Questions related to 2020 Tokyo Olympics and Paralympics

生物テロ対策について新たな知見が得られた “Gained new knowledge on measures against bioterrorism”



具体的にどのような点が新しい点でしたか

他機関との連携

- 衛生の役割等について、理解できておらず、本ワークショップによって知ることができた。また、連携することにより、早期に解決や事案を探知できるとわかった。
- 公衆衛生との積極的な協力について
- 公衆衛生との連携、考え方の違いが分かり参考になった。
- 公衆衛生との協同捜査の重要性
- 情報共有すべき機関
- 他機関からの情報収集及び共有について

その他

- 事件発生時のSNS対応
- 規模の見積り
- 法的な壁がまだ多く存在することが認識できた。特に、感染症法における権限等
- 日本と他国の発生し得る脅威が違うことからCBRN対策の優先順位が違っていると感じた。
- 生物テロ犯人（感染している者）への逮捕時の除染活動については、非常に参考になった。

What exactly was new knowledge for you?

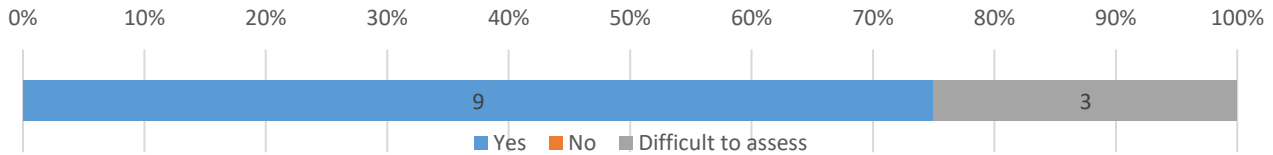
Collaboration with other agencies

- I did not understand the roles of Public Health before, but now I know through this workshop. I also realized that joint strategies enable early detection and response.
- Ways to actively collaborate with public health
- It was helpful to learn about collaboration with public health and different views.
- Importance of joint investigation with public health
- Which agencies to share information with
- Information gathering and sharing with other agencies

Others

- SNS strategy during an incident
- How to estimate the potential impact
- Many legal challenges to overcome, especially authorities related to the Infectious Diseases Control Act.
- Potential threats are different among countries, and priority in CBRN strategy depends on the country.
- Extremely helpful to learn about decon of a contaminated bioterrorism perpetrator upon apprehension.

(生物テロ対策について) 自らの組織で新たに行うべきことを認識した
 “(With regards to bioterrorism strategies) I recognized what needs to be done in my institution”



具体的にどのようなことを行うべきと認識しましたか

関係の構築

- 公衆衛生とのつながりはもちろんのことであるが、他機関との連携を進めていく必要があると感じた。
- 警察とのチャンネルを開くこと。
- 他省庁との密な連絡
- 今回は、Bに対する対応がメインではあったが、関係機関との情報の交換の重要性を知って、部隊活動をする際の目的が明確になった。
- 関係機関との顔の見える関係の構築

合同訓練の実施

- 関係機関との連携の強化が合同訓練を実施するべきと感じた。
- 他機関、特に公衆衛生部門との訓練の必要性
- 合同訓練の実施 (図にも含めて)
- 被疑者へ対しての除染、入院措置等の訓練の実施

その他

- 生物テロについて認識を持つこと。

For those who answered “YES,” what exactly did you recognize as need to be done?

Building relationships

- No to mention the relationship with public health sectors, but enhanced collaboration with other agencies is also necessary.
- Open channel with law enforcement
- Close contact with other agencies
- Although this workshop focused on bioterrorism response, I noticed the importance of exchanging information with relevant sectors, and objectives during general activities became more apparent.
- Putting a face to a name in other agencies

Conducting joint exercises

- Now the time for strengthening collaboration with relevant sectors through joint exercise
- Exercise with other agencies, especially public health sectors
- Joint exercise including TTX
- Exercise related to decontamination and admission of suspects

others

- Bioterrorism awareness

今後どのような活動が日本の生物テロ対策強化に必要だと思いますか (自由記載)

より多くの訓練等の機会

- 「このようなワークショップを通し、知識を増やすとともに、連携を強化することが重要だと思います。」
- 「このような会議が数多く行われること。」
- 「専門家による講習、生物テロに対する知識が必要と感じた。」
- 「具体的な想定での訓練を行い、問題点を浮かび上がらせ、解決方策を探る。何回か繰り返し、ブラッシュアップ。単発では効果が薄い。」

連携強化

- 「関係機関の連携」
- 「組織の横のつながり、協力体制の確立、また、情報の集約する部門を設立し、共有していく必要がある。」
- 「関係機関と合同で動けるような法的な整備（ネットワークの構築、セキュリティの構築）。法令で明記されると、お互いに動きやすいと思われます」

認知度向上

- 「国民への理解（事件がおきた時の、対応、政府がとる行動に対する理解）」
- 「生物テロへの危機意識を高める。一般の方は、認知度が低い。」

What kind of activities do you think is needed to strengthen Japan's anti-bioterrorisms measures?

More training etc. opportunities etc.

- "Important to gain knowledge and strengthen collaboration through a workshop like this."
- "Many meetings like this"
- "Lectures by experts and knowledge on bioterrorism"
- "Conduct exercise based on realistic settings to discover areas for improvement and come up with a solution. Repeat multiple times and brush up, because one exercise alone is not very effective."

Strengthening collaboration

- "Collaboration of relevant sectors"
- "Building relationship between organizations, establishing collaborative system, and developing a group that collects information so information can be shared. "
- "Legal structure that enables joint activities with relevant sectors (establishing network and security), since both sectors would feel more comfortable working together when written under the law."

Raising Awareness

- "Understanding by citizens (understanding response and government actions during an incident)"
- "Enhance awareness for bioterrorism. Awareness among ordinal citizens is low. "

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆守



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・部長

(氏名・フリガナ) 西條 政幸 ・ サイジョウ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医科学研究所・講師
(氏名・フリガナ) 鯉淵 智彦・コイブチ トモヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正 印



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 健康危機管理研究部・上席主任研究官
(氏名・フリガナ) 齋藤 智也・サイトウ トモヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究
- 2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究 (H29-新興行政-指定-002)
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・室長
(氏名・フリガナ) 下島昌幸・シモジママサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) _____

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 KMバイオロジクス株式会社

所属研究機関長 職名 代表取締役社長

氏名 永里 敏秋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 研究開発本部 製品開発部 部長
(氏名・フリガナ) 園田 憲悟 (ソノダ ケンゴ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KMバイオロジクス株式会社	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 感染病理部 室長
(氏名・フリガナ) 永田 典代 ナガタ ノリヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆実



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 獣医科学部・部長
(氏名・フリガナ) 森川 茂 (モリカワ シゲル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 吉河 智城・ヨシカワ トモキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。