

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清水 博之

令和2（2020）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 清水博之	----- 1
II. 分担研究報告	
1. ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 (ポリオウイルス非感受性細胞株の樹立) 小池 智	----- 8
2. ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 (環境検体のバイオリスク管理) 佐野大輔	----- 9
3. ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 (腸管細菌検体のバイオリスク管理) 飯田哲也	----- 10
4. ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 (呼吸器検体のバイオリスク管理) 西村秀一	----- 12
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
総括研究報告書

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

研究代表者： 清水 博之 国立感染症研究所 ウイルス第二部・第二室室長

研究分担者

棚林 清 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室・室長  
小池 智 公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・分野長  
佐野大輔 東北大学大学院・環境科学研究科・准教授  
飯田哲也 大阪大学・微生物病研究所・教授  
西村秀一 仙台医療センター・臨床研究部・ウイルス疾患研究室長

研究協力者

伊木繁雄 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室  
原田俊彦 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室  
篠原克明 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室  
有田峰太郎 国立感染症研究所・ウイルス第二部  
染谷雄一 国立感染症研究所・ウイルス第二部

研究要旨： 世界ポリオ根絶最終段階では、ポリオウイルス・バイオリスク管理の徹底が求められており、ポリオウイルス基幹施設(Poliiovirus Esseantiol Facility; PEF)では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理基準に基づいて2型ポリオウイルスを取扱う必要がある。また、ポリオウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体(糞便、呼吸器、環境)の廃棄・管理が必要とされる。

国内PEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の評価・検討および標準化等、リスク低減に向けた取り組みを行った。国内PEF施設認証のための準備を進め、2019年12月までに、国内PEF候補施設からPEF施設認証申請(CP)が提出された。2018年5月に、WHOによる感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料を取扱う施設を対象としたガイダンス(PIMガイダンス)が公開されたことから、PIMガイダンスと関連資料の和訳版、および国内調査で使用する調査票案を作成し、ポリオウイルスとは直接関係のない検査・研究施設等を対象としたPIM保有施設予備調査を実施した。予備調査結果および専門家からのコメントを反映し、調査資料の改良を図った。作成した資料を用いて「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年8月29日付、厚労省事務連絡)による施設調査が実施され、調査結果の概要はWHO年次報告書に反映された。

## A. 研究目的

世界ポリオ根絶最終段階では、ポリオウイルス取扱い施設から地域社会へのポリオウイルス再侵入のリスクを最小限とするためのポリオウイルスの安全な取扱いと封じ込め(バイオリスク管理)の徹底が求められている。そのため、WHOは、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する世界的行動計画改訂第三版である(WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use: GAPIII)を公開し、ワクチン株を含む2型ポリオウイルス感染性材料管理の厳格化を求めている。ポリオウイルス基幹施設(Poliovirus Essential Facility; PEF)では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理標準に基づいてポリオウイルスを取扱う必要がある。認証施設(PEF)以外では、ワクチン株を含む2型ポリオウイルス感染性材料の廃棄が必要とされ、糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もバイオリスク管理の対象となることから、今後、ポリオ・エンテロウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体等の廃棄・管理が必要となる。本年度は、GAPIIIで求められているポリオウイルス病原体バイオリスク管理体制整備の推進に資する以下の研究を行った。

## B. 研究方法

1. 不活化ポリオワクチン製造および品質管理を実施している国内施設では、PEF 候補施設として、GAPIII に対応したポリオウイルス・バイオリスク管理体制整備を進めている。国内 PEF 候補施設におけるバイオリスク管理基準について技術的評価・検討を行い、PEF 施設認証申請提出のための準備を進めた。(清水、sIPV Working Group; sIPV-WG)。
2. 不活化ポリオワクチン品質管理において、出来る限り感染性ポリオウイルスを用いない手法を開発するため、sIPV 抗原量測定

ための D 抗原 ELISA 試験について、不活化抗原を用いる方法の技術的検討を進めた(染谷、清水)。

3. 2 型ポリオウイルスを保管・使用する PEF は、今後、WHO による封じ込め認証計画(Containment certification; GAPIII-CCS)に基づいて国家封じ込め認証機関(National Authority of Containment; NAC)による施設認証を受ける必要がある。国内 PEF 候補施設からの CP 申請提出のため、WHO 担当者、国内 NAC 担当者等と PEF 認証に関わる情報共有を進めた。
4. 従来、地方衛生研究所(地衛研)で実施してきた、感染症流行予測調査事業におけるポリオ血清疫学調査のうち、2 型ポリオウイルス中和抗体価測定について、感染研 BSL3 施設で実施する体制を整備し、中和抗体価測定を実施した(清水)。
5. ワクチン株を含む感染性ポリオウイルスは、意図や目的の有無に関わらず、臨床検体や環境検体に含まれる可能性があることから、WHO は、2018 年 5 月に感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料を取扱う施設を対象としたガイダンス(PIM ガイダンス)を公開し、PIM ガイダンスに基づく保有施設調査の実施を求めている。PIM ガイダンスと関連資料の内容を確認し、WHO 資料の和訳版、付属資料、および国内調査で使用する調査票案を作成した。通常ポリオウイルスを取扱わない施設等を対象とした PIM 保有状況予備調査を実施した。予備調査結果および専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善を図った(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。

(倫理面への配慮)

特になし

## C. 研究結果

本年度は、以下の調査研究を実施した。

1. 不活化ポリオワクチン製造および品質管理を実施している国内施設では、GAPIII に対応したバイオリスク管理体制の整備を進めている。国内 PEF 候補施設におけるバイオリスク管理基準について、技術的な評価・検討を進めた。不活化ポリオワクチン品質

管理試験において、できるかぎり感染性ウイルスを用いない手法の開発評価を進めた。(清水、染谷、sIPV-WG)。

2. ポリオウイルス感染性材料を保管・使用する PEF は、WHO GAPIII-CCS に基づいて NAC による認証を受ける必要がある。そのため、WHO 担当者および国内 NAC 担当者による、PEF 認証に関わる情報共有を行った。GAPIII-CCS の第一段階である認証参加 (CP) 提出期限が 2019 年 12 月と定められたことから、国内 PEF 施設認証のための準備を進め、2019 年 12 月までに、すべての国内 PEF 候補施設から CP 申請が提出された。
3. 現在、感染性 2 型ポリオウイルスを取扱うことができるのは、ワクチン製造施設を除くと、国内では感染研村山庁舎のみである。これまで、感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は地衛研で実施されてきたが、すべての地衛研で、2 型ポリオウイルスを廃棄したことから、2 型株中和抗体価測定試験は、感染研村山庁舎 BSL3 実験室内で実施した。地衛研で、1 型および 3 型ポリオウイルスに対する中和抗体価測定を実施し、残りの血清検体を感染研ウイルス第二部に送付し、2 型中和抗体価測定を行った(清水)。
4. ワクチン株を含む感染性ポリオウイルスは、意図や目的の有無に関わらず、臨床検体や環境検体中に含まれる可能性があることから、WHO は、2018 年 5 月に感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料(糞便、呼吸器、環境検体)を取扱う施設を対象としたガイドランス (PIM ガイドランス) を公開した。PIM ガイドランスの内容を検討し、国内対応を検討するため、以下の WHO 資料を精査し、和訳版を作成した(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。

- Guidance to minimize risks for facilities collecting, handling or storing materials potentially infectious for polioviruses ポリオウイルス感染性を有する可能性のある材料を、採取、取扱い、あるいは保管する施設におけるリスクを最小限とするためのガイドランス (PIM ガイドランス)
- Annex 2: Country- and territory-specific poliovirus data 国および地域固有のポリオウイルス・データ

- Standard Operating Procedure for the identification, destruction or preparation for containment of poliovirus infectious or potentially infectious materials ポリオウイルス感染性材料あるいは感染性を有する可能性のある材料を特定、廃棄、あるいは、封じ込めの準備についての作業手順

- FORM 1: Facility Reporting Form 施設報告フォーム

- Frequently asked questions よくある質問

5. 作成した和訳資料を用いて、PIM 保有施設予備調査を実施した。WHO より提供された PIM ガイドランス関連資料を補足するため、上記資料に加えて以下の資料を作成した。また、PIM ガイドランス和訳版および調査関連資料の問題点・改善点を抽出するため、予備調査に関するアンケートを作成し回答を依頼した(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。

- ポリオウイルス感染性材料あるいは感染性を有する可能性のある材料(糞便、呼吸器検体、環境水等)保有施設予備調査への協力依頼

- 施設報告フォーム 記入例

- GAPIII 暫定和訳版 (Annex を除く)

6. PIM 保有施設予備調査では、アンケート自由記載欄に多くの有用なコメントが寄せられた。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。作成した資料を用いて、「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年 8 月 29 日付、厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡)による施設調査が実施された。

7. PIM 保有施設調査結果の概要は、WHO 西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会年次報告書 (ANNUAL PROGRESS REPORT ON SUSTAINING POLIO-FREE STATUS, Japan, 2019) として WHO 提出され、WHO 西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会会議(2019 年 11 月)において報告された。

8. 糞便あるいは呼吸器検体から、培養細胞を

用いたウイルス分離を行う際、意図しないポリオウイルス増殖のリスクを低減させるため、ポリオウイルス受容体ノックアウト細胞を樹立した。PVR 遺伝子を破壊したHeLa 細胞にポリオウイルス、EV71、CVA3を感染させた。KO 細胞はポリオウイルス非感受性であったが、他の2つのウイルスに対する感受性は野生型とほぼ同一であった。PVR KO 細胞はポリオを増殖させずに他のウイルスの分離を行うに適した細胞である(小池)。

#### D. 考察

本研究では、今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の標準化、リスク低減に向けた取り組みを進めた。一方、糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もポリオウイルス・バイオリスク管理の対象となることから、WHOによるPIMガイダンスに基づいた施設調査手法の検討を進めた。

不活化ポリオワクチン品質管理において、できるかぎり感染性ウイルスを用いない手法の開発を進め、感染性ポリオウイルスの代わりに不活化抗原を標準品として使用するD抗原測定試験の評価を進めた。不活化抗原を用いたD抗原測定試験により、従来法と同様、D抗原量を測定できることが明らかとなった。

感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は、これまで、地衛研で実施されてきたが、2017年度調査から、2型ポリオウイルス中和抗体価測定試験は、感染研ウイルス第二部で実施している。BSL3室での2型中和抗体価測定に際して、方法等の変更を行ったので、2型株中和抗体価測定のSOPを整備した。

2016年5月のtOPV接種停止以降、すべての2型ポリオウイルスは、GAPIIIに基づく病原体管理の対象となった。そのため、国内では、現在、ワクチン製造施設等を除き、ワクチン株を含む2型ポリオウイルスの保持・使用は基本認められておらず、適切な方法による廃棄が推奨されている。いっぽう、目的や意図の如何に関わらず、糞便等の検体には、感染性ポリオウイルス、とく

にOPVに由来するワクチン株が偶発的に含まれる可能性があり、感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料(PIM)のバイオリスク管理は、日本でも、広範な領域の多くの検査、研究、医療施設等に関係する可能性がある。WHOは2018年5月に、PIMガイダンスを公開し、本ガイダンスに基づいた施設調査と調査結果の報告を求めている。

PIMガイダンスによると、まず、糞便検体、呼吸器検体、濃縮下水検体を保有・使用している、あらゆる施設において、検体の種類や採取場所・時期に基づき、野生株ポリオウイルス/VDPVが含まれる可能性のある検体、および、OPV/Sabin株が含まれる可能性のある検体を特定する。野生株/VDPVが含まれる可能性のあるPIMは、廃棄・不活化するか、ポリオウイルス取扱い可能施設へ移送する。OPV/Sabin PIMについては、PIMの種類と実験室における作業内容に基づいて、リスク評価・リスク分類を行い、3段階のPIMリスク分類(Moderate, Low, Lowest)に基づいたリスク管理を実施する。

対象とした施設数・部署数は限られてはいるものの、前年度に実施した広範な領域の施設を対象としたPIM保有施設予備調査の結果、多くの調査対象施設から有用なコメントを得ることが出来た。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。具体的には、調査手順説明資料の改訂を行い、凍結検体(糞便、呼吸器、環境)の保有が無い施設では簡易調査票で回答完了とすることにより、調査手順を簡略化した。作成した資料を用いて、厚生労働省健康局結核感染症課により「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年8月29日付、事務連絡)に基づいた施設調査が実施された。国内PIM保有施設調査結果の概要は、WHO西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会2019年度報告書としてWHOに報告された。

今回は、対象とされる検体を保有する可能性の比較的高い施設を中心とした調査となったが、今後は、広汎な施設を対象とした網羅的調査のための調査手法の検討が必要となる。2019-2020年には、2型ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が、

アフリカ諸国で拡大しつつあり、また、WHO西太平洋地域でも、フィリピンとマレーシアにおいて、2型ワクチン由来ポリオウイルスによる大規模なポリオ流行が発生した。そのため、これらの国で採取された検体は、VDPV-PIMとして廃棄を含めたバイオリスク管理の対象となる。また、現在、世界規模で流行が拡大しているCOVID-19流行に対応した検体(呼吸器、糞便、環境)のバイオリスク管理体制の再検討が必要とされる。

## E. 結論

今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理標準に準じてポリオウイルスを取扱う必要がある。本研究では、今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の標準化、リスク低減に向けた取り組みを進めた。また、PEF施設認証にむけた体制整備を進めた。

糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もバイオリスク管理の対象となることから、今後、ポリオ・エンテロウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体等の廃棄・管理が必要となる。前年度に実施した広範な領域の施設を対象としたPIM保有施設予備調査の結果、多くの調査対象施設から有用なコメントを得ることが出来た。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。調査手順説明資料の改訂を行い、凍結検体の保有が無い施設では簡易調査票で回答完了とすることにより、調査手順を簡略化した。作成した資料を用いて、厚生労働省健康局結核感染症課による「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」に基づいた施設調査が実施され、PIM保有施設調査の概要がWHOに報告された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H. Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. *Arch Virol* 165: 823-834, 2020
- 2) Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N. Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1. *J Neuropathol Exp Neurol* 79: 209-225, 2020
- 3) Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh. *Infect Genet Evol* 77: 104055. 2020
- 4) Pham NTK, Thongprachum A, Shimizu Y, Trinh QD, Okitsu S, Komine-Aizawa S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H. Diversity of human parechovirus in infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2014-2016. *Infect Genet Evo* 75: 104001. 2019
- 5) Shiota T, Li TC, Nishimura Y, Yoshizaki S, Sugiyama R, Shimojima M, Saijo M, Shimizu H, Suzuki R, Wakita T, Muramatsu M, Ishii K. Integrin alpha3 is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection. *Virology* 536:119-124, 2019
- 6) Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, Shimizu H, Hirota Y. Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases. *J Epidemiol* 29: 354-362, 2019
- 7) Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N. Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015. *Pediatr Int* 61:768-776, 2019
- 8) Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study I. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev* 41: 443-451, 2019

- 9) Apostol LN, Shimizu H, Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H. Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines. BMC Infect Dis 19: 370, 2019
- 10) Utsumi T, Athiyah A, Wahyuni R, Dinana Z, Yamani L, Soetjipto S, Sudarmo S, Ranuh R, Darma A, Juniastuti J, Raharjo D, Matsui C, Deng L, Abe T, Doan YH, Fujii Y, Shimizu H, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Molecular epidemiology and clinical features of rotavirus infection among pediatric patients in East Java, Indonesia during 2015-2018: dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 to typical human G1/G3, Front Microbiol 10: 490, 2019
- 11) Satoh H, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Goto A, Tanaka S, Nakano T, Hotta C, Okazaki T, Itamochi M, Ito M, Okamoto-Nakagawa R, Yamashita Y, Arai S, Okuno H, Morino S, Oishi K. Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan. Vaccine 37: 1964-1971, 2019
- 12) Bauri M, Wilkinson AL, Ropa B, Feldon K, Snider CJ, Anand A, Tallis G, Boualam L, Grabovac V, Avagyan T, Reza MS, Mekonnen D, Zhang Z, Thorley BR, Shimizu H, Apostol LNG Takashima Y. Notes from the Field: Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Type 1 and Outbreak Response - Papua New Guinea, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 68: 119-120, 2019
- 13) Kadji FMN, Nishimura H, et al. Fluctuations in antibody titers against enterovirus D68 in pediatric sera collected in a community before, during, and after a possible outbreak. Jpn J Infect Dis 73: 55-57. 2020
- 14) 清水博之. 「エンテロウイルス」の項を担当、大曲貴夫監修。【今日の疾患辞典】 デジタル版 Current Decision Support (CDS) , 佐藤寿彦編、2019
- 15) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス. 病原微生物検出情報 41: 21-23, 2020
- 16) 永田典代、長谷川秀樹、清水博之、齋藤博之. エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理. 病原微生物検出情報 41: 25-27, 2020
- 17) 藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之. 急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例からの EV-D68、EV-A71 の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査. 病原微生物検出情報 41: 28-29, 2020
- 18) 崎山 弘、城 青衣、梅本 哲、清水博之、大石和徳. 全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査. 外来小児科 22: 462-470, 2019
- 19) 藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、高橋健一郎、多屋馨子、清水博之. エンテロウイルス脳炎と検体採取について. 病原微生物検出情報 40: 107-108, 2019
- 20) 清水博之: 【話題の疾患と治療】手足口病～過去10年間で最大規模の流行. 感染症免疫 50 : 46-47, 2020
- 21) 清水博之: エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患. 臨床とウイルス 47, 210-217, 2019
- 22) 清水博之: 手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス. チャイルドヘルス, 2019
- 23) 清水博之: エンテロウイルスD68感染症. 小児科診療「小児感染症のいまを読み解く」 82,769-774, 2019
- 24) 清水博之: 感染症法施行規則の一部改正 急性弛緩性麻痺 (AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加. ファルマシア 55, 341, 2019
- 25) 清水博之: ポリオウイルス基幹施設におけるバイオリスク管理と施設認証. JBSA Newsletter 8, 2019
2. 学会発表
- 1) Shimizu H. NIID Update. The 24<sup>th</sup> Polio Research Committee Meeting. Starling Geneva Hotel & Conference Center, Geneva, Switzerland, 6-7 November, 2019
- 2) Shimizu H. A Turning Point in Global Polio Eradication -Residual risk and vaccine strategies- The annual conference of pathogenic microbiology and biosafety. Shantou, Guangdong, China, 16 October, 2019
- 3) 清水博之. ポリオ根絶計画の現状と実験室診断. 2019 年度 希少感染症診断技術研修会 2020 年 1 月 29 日、東京
- 4) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画最終段階におけるワクチン戦略. 第 23 回日本ワクチン学会 学術集会シンポジウム 3: 国際化とワクチン, 2019 年 12 月 1 日、東京
- 5) 清水博之. ポリオウイルス感染性を有する可能性のある検体のバイオリスク管理 —現実的な対策に向けて— 第 19 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. ワークショップ1 ポリオ根絶の最終段階戦略とその実施計画, 2019 年 11 月 19 日、東京

- 6) Nguyen AT, Hoa-Tran TN, Dao ATH, Kataoka C, Shimizu H. A 10-year study on circulation and genetic characteristics of coxsackievirus A6 and A16 in northern Vietnam, 2008-2017.(ポスター) 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29 日-31 日、東京
- 7) 吉田和央、村松正道、水田克巳、清水博之. 日本で分離されたエンテロウイルス D68 株に対する IVIG 製剤の中和活性の測定 (ポスター).第 67回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29 日-31 日、東京
- 8) Yamani LN, Utsumi T, Doan YH, Fujii Y, Dinana Z, Wahyuni RM, Soegijanto S, Athiyyah AF, Soetjipto S, Juniastuti J, Liang Y, Matsui C, Deng L, Abe T, Shimizu H, Ishii K, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Whole genome analysis of G12P [8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia (ポスター).第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29 日-31 日、東京
- 9) 永田典代、宮崎誠、齋藤博之、柴田ちひろ、ドウアンイェンハイ、荒尾雄二郎、岩田(吉河)奈織子、清水博之、長谷川秀樹. マウスモデルにおけるエンテロウイルス D68 の神経病原性.第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29 日-31 日、東京
- 10) 齋藤博之、秋野和華子、佐藤寛子、藤谷陽子、柴田ちひろ、田中貴子、佐藤了悦、佐藤進、清水博之. 乳飲みマウスを用いたガンマグロブリン製剤のエンテロウイルス D68 型に対する中和能の検討 (ポスター). 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年、東京
- 11) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の進捗と停滞. 第 18 回ウイルス学夏の学校 みちのくウイルス塾.2019 年 7 月 14 日、仙台
- 12) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画は今どうなっているのか? . ポリオの会定例会 2019 年 7 月 7 日、東京
- 13) 清水博之. 急性弛緩性麻痺症例から検出されるエンテロウイルスとその検査. 衛生微生物技術協議会 第 40 回研究会 シンポジウム II 2019 年 7 月 11 日熊本市民会館
- 14) 清水博之. エンテロウイルス D68 感染症と中枢神経疾患. 第 60 回 臨床ウイルス学会. シンポジウム 1 「未知・既知のウイルス感染症の病態を解く」、2019 年 5 月 25 日、ウイックあいち、名古屋
- 15) 齋藤博之、柴田ちひろ、佐藤寛子、清水博之. ガンマグロブリン製剤のエンテロウイルス D68 型に対する中和能. 第 60 回 臨床ウイル

ス学会. 2019 年 5 月 25 日、ウイックあいち、名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

ポリオウイルス非感受性細胞株の樹立

研究分担者 小池智 東京都医学総合研究所

研究要旨： PVR遺伝子を破壊したHeLa細胞にポリオウイルス、EV71、CVA3を感染させた。KO細胞はポリオウイルス非感受性であったが、他の2つのウイルスに対する感受性は野生型とほぼ同一であった。PVR KO細胞はポリオを増殖させずに他のウイルスの分離を行うに適した細胞である。

A. 研究目的

直腸拭い液、咽頭拭い液、便検体などから種々のウイルスの分離などを試みる際に通常のヒトあるいはサル由来の細胞を用いると、ポリオウイルスが混入している可能性がある場合(PIM)、意図せずに増殖させてしまう可能性がある。ポリオウイルス受容体のノックアウト細胞を樹立し、ノックアウトによって他のウイルスに対する感受性を失っていないければ、危険を伴わない細胞株となると考えられる。このような細胞の樹立することが目的である

B. 研究方法

ポリオウイルスの増殖を特異的に阻害するために PVR 遺伝子のノックアウトが最も有効であると考えた。そこで PVR 遺伝子のエクソン2の部分（ウイルス結合部位をコードしている）を標的とする sgRNA を設計してプラスミド構築した。このプラスミドを HeLa 細胞にとランスフェクションして遺伝子を破壊した。細胞のクローニングをおこなった後、ポリオウイルスを感染させ、ウイルス耐性を示した細胞を取得した。非感受性細胞のゲノム DNA をチェックし、PVR 遺伝子が破壊されていることを確認した。野生型と PVR KO の HeLa に EV71、CVA3 を感染させ、感受性を比較した。

C. 研究結果

PVR KO 細胞はポリオウイルス非感受性で、全く CPE が観察されなかった。他方では、他の2つのウイルスに対する感受性は野生型とほぼ同一であった。

D. 考察

PVR ノックアウトによりポリオウイルスの感染は抑えることができた。昨年樹立した PVR KO RD-A 細胞と比較すると RD-A 細胞の方がウイルス感受性は高く、なおかつ CVA2, 3, 6, 10 などにも高い感受性を示す。

E. 結論

PVR ノックアウト細胞がこの目的に最適であると考えられる。ポリオ根絶に際してはこのような細胞を普及させ、PIM からの他のウイルス分離操作において利用することが望ましい。基本となる細胞としてはエンテロウイルスの分離が目的であれば RD-A 細胞を用いることがより望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

研究分担者 佐野大輔 東北大学大学院環境科学研究科准教授

研究要旨：水や河川水等、環境サンプル中に含まれるウイルスの分析に関する専門家が一堂に会する第20回健康関連水中微生物国際シンポジウムの機会を利用し、海外の研究室における環境検体のバイオリスク管理実態を調査した。

A. 研究目的

感染性のポリオウイルスもしくはポリオウイルス遺伝子が含まれている可能性がゼロではない環境由来試料（未処理下水、下水処理水、河川水等）を研究材料として扱っている海外の研究室におけるバイオリスク管理の実態を調査することを目的とした。

B. 研究方法

令和元年9月15日～20日にオーストリア・ウィーンで開催された第20回健康関連水中微生物国際シンポジウムに参加予定の海外研究者に対し、事前に趣旨を説明した上で、学会会場でヒアリングを行った。（倫理面への配慮）聞き取り結果の公表において、個人情報保護を適切に行った。

C. 研究結果

計4研究室（スペイン2、オーストリア1、南アフリカ1）に所属する研究者から各研究室における検体の管理状況をヒアリングした。その結果、全ての研究室において、WPV/VDPV感染性材料、及びOPV/Savin感染性材料の保管は行ってないとの回答が得られた。OPV/Sabin感染性を有する可能性のある材料（PIM）に関しては、全研究室が「保有したことがある」との回答であった。しかしながら、PV感受性細胞への接種実験及びトランスフェクションは一切行わないため、リスクレベルはいずれも「低」もしくは「最低」と判定された。

D. 考察

環境検体を扱う研究室は海外にも数多く存在するが、最近では遺伝子解析に重きが置かれ、細胞培養等を行うことがほとんどないため、PIMの保管に関するリスクレベルはいずれも低い状況であった。各研究室において、所属先のルールに従った検体の保存がなされていることも併せて確認された。

E. 結論

環境検体を扱う海外の研究室におけるPIMの保管に関するリスクレベルはいずれも低いことが明らかとなった。

F. 研究発表  
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）  
該当なし

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

研究分担者 飯田哲也 大阪大学 教授

#### 研究要旨

近年、腸内微生物叢の健康や疾患への関与についての興味の高まりにより、企業を含むさまざまな施設においてヒト糞便検体の収集・保存が進んでいる。本研究ではヒト糞便検体のバイオリスク評価手法について検討し、バイオリスク管理の方法について提言することを目的とした。本年度は厚生労働省および文部科学省ライフサイエンス課からの「ポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査」への対応を行うとともに、本研究で得られた成果の取りまとめを行った。

#### A. 研究目的

腸管病原体の検索や腸内微生物叢の解析等を目的として、現在、さまざまな施設において数多くのヒト糞便検体が収集・保管されている。これらはポリオウイルスのバイオリスク管理の対象となる。本研究ではこれらヒト糞便検体のバイオリスク評価手法について検討し、バイオリスク管理の方法について提言することを目的とする。

#### B. 研究方法

厚生労働省および文部科学省ライフサイエンス課からの「ポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査」への対応を行った。また、本研究で得られた成果の取りまとめを行った。

（倫理面への配慮）

当該研究期間においては、倫理面への配慮を必要とする研究はなかった。

#### C. 研究結果

厚生労働省および文部科学省ライフサイエンス課からの「ポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査」への対応を行った。また、昨年度の予備調査でのアンケート結果は以下である。

- ウイルス学のバックグラウンドがない者には説明も質問もとっつきにくい。
- 説明の字が多過ぎ。詰め過ぎ。
- 1型2型3型ウイルスについての簡潔

な説明がほしい。

- PV1/Sabin1 および PV3/Sabin3 の PIM になる検体がどのようなものか（日本および海外の国で）についての表がない？（PV2/Sabin2 の Table A2.1 に相当するもの）
- 「PV2/Sabin2 の PIM となる検体を持っているか？」という設問より、「xx 年～xx 年の国内臨床検体を保有しているか」「それは糞便検体か、呼吸器検体か？」というような設問の方が、ウイルス研究者以外には回答しやすいと考える。
- 全項目に○か×をつける必要があるが、該当するところにだけに○をつける方式でよいのでは？
- 省略表記が多すぎる。冒頭のみを表示では不親切ではないか。
- ポリオウイルスのことを熟知している研究者がいる部署では記入の判断が適切にできるが、それ以外の部署では「感染性材料・感染性を有する可能性のある材料」の判断が難しい気がする。可能性のある材料に関してはもう少し具体例を挙げて強調した方がいい。
- ポリオウイルスを扱っているウイルス研究者だと理解できると思うが、それ以外の場合だと判断の内容が細かいかと思う。おそらく、微研のような研究所であれば、ウイルスの専門がいるので何とかなるが、そうでないところだと

少し判断が難しい印象。あと、VDPV と OPV の区別が明確に書かれていないように思う。

- 可能であれば、もう少しフローチャート形式の Yes No 形式で設問が進むといい。
- 施設報告フォームの page3 のポリオウイルス 3 月はポリオウイルス 3 型のタイプミスでは。

(倫理面への配慮)

当該研究期間においては、倫理面への配慮を必要とする研究はなかった。

#### E. 結論

近年、腸内微生物叢の健康や疾患への関与についての興味の高まりにより、病院や公的研究機関、臨床検査施設等の専門的な微生物検査施設のみならず、企業を含むさまざまな施設においてヒト糞便検体が収集・保存されつつある。これらの糞便検体に対するバイオリスク管理の標準化が必要であり、本研究において、当施設の検体を対象にバイオリスク評価方法について検討を行った。

保有施設の調査にあたっては、ウイルス学の専門家以外も調査対象になることを考

慮し、可能な限り、ポリオウイルスとワクチンについての分かりやすく簡潔な説明と質問内容が望まれた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 【健康危険情報】

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

呼吸器検体のバイオリスク管理に関する研究

分担研究者 西村秀一 国立病院機構仙台医療センター臨床研究

研究要旨

本年度は、昨年実施したアンケートに対する意見の聞き取り調査結果をまとめて整理し、再度検討した。これにより各施設における検体保有の有無とバイオリスクに対する考え方が明らかにされ、本格調査に向けての改良すべき点が明らかにすることができた。

A 研究目的

感染性ウイルスを含む可能性のある感染性材料を取扱う大学関連、地方衛生研究所、病院関連とくに呼吸器系ウイルス感染症の臨床検体を扱う機会の多い施設に対し、本研究班で準備したバイオリスク管理の対象となる糞便、咽頭ぬぐい等の臨床検体の扱いについてのWHOのPIMガイダンスならびに同関連資料の和訳版等の資料および国内調査用調査票原案（暫定版）の資料についての意見の聞き取り調査

B 研究方法

本年度は、昨年実施した予備調査としてのアンケートの結果を再度まとめ、再度吟味した。

C 研究結果

結果的に、昨年度報告した内容は、的確であったことが確認された。

病院関連 1 施設を除いた全部で 10 施設から回答を得た。

1. 施設報告フォーム暫定版調査票集計全施設資料を読み、すべてに回答し、現状のWPV/VDPV IMの保持に関し全施設が保持していないと回答。廃棄日に関しては、2つの地方衛生研究所と1大学施設が記載していた。WPV/VDPV PIMに関しては、地方衛生研究所と病院附属研究施設それぞれ1施設が、1980年—2012年のポリオウイルス以外が分離された呼吸器系ウイルス培養株を保持していると回答したが、ほかの8施設は保持していないと回答した。OPV/Sabin IMに関しては、OPV2については、全施設で保持なしで、OPV1および3については2つの地方衛生研究所が、厚生労働省流行予測事業の調査抗原用に保持していた。またPV核酸については1衛生研究所がPCRの陽性コントロールとして保持していた。

一方で、OPV/Sabin PIMに関しては、2衛生研究所施設が具体的保持で具体的に答えているのに非保持Yes、No回でYesであった。結局、保持に関しては全施設がOPV1, 2, 3のPIMを保持しており、リスクレベルはおおむね糞便検体で中～低、呼吸器検体で低～最低との自己評価であった。具体的には、糞便検体では各種培養細胞を用いて分離されたエンテロウイルスをはじめとする胃腸炎関連ウイルスあるいは抽出されたウイルス核酸を保持しており、呼吸器検体でも同様にイン

フルエンザをはじめとする種々の呼吸器系ウイルスの分離材料あるいは抽出核酸を保持していた。

## 2. アンケートへの回答

調査担当およびアンケート回答は、病原体取扱者で研究者であり、Q2の調査関連資料については9割近くが「ある程度理解」以上の理解であった。ただ、2-GAPIIIについてのそれは7割であった。Q3の調査票についてのそれは、8割であり、またQ4のOPV2/Sabin2 IM/PIMについては、7割であったが、OPV2/Sabin IM/PIMについては4割に留まった。それについては、「一部可能だが理解できず対応未定の項目もあり。実施を求めるとであれば雛型を示してほしい」との意見が寄せられている。

## 3. 自由記載について、

調査票や資料がわかりにくいという意見がいくつかの施設から寄せられていた。同じ質問の繰り返しを集約する、訳をもっとわかりやすくする、略語の使い方をもっと考えるべき、略語表記がわかりにくい、あるいは途中でわからなくなる、不活化と廃棄を分ける必要があるのか、PIMについて、ウイルス分離現場では、ウイルスの継代も含めさまざまな産物が出るが、それぞれどれがPIMに相当することになるのか、わからないといった苦言もあった。

以下、箇条書き重要と思われるコメント。

- ・日本では、平成27年12月18日の事務連絡“不必要なポリオウイルスの廃棄について”に対応している施設がほとんどだと思う。

- ・過去には保有したことはあると思われるが、確証がなく○×では答えられない。しかし、すべて廃棄済み。

- ・日常から臨床検体を採取、保管する一般病院、個人クリニックにPIMに関してどこまで徹底、実施できるか、どの回答者も理解しやすい文章、回答しやすい書式が重要。

- ・GAPIIIの基準で感染性材料を保管、管理できる施設は限られ、ほとんどは2012年以前検体や分離ウイルスおよび（その継代ウイルス）を廃棄する必要がある？

- ・1963年から2012年までのうち、呼吸器系ウイルスが分離されなかった検体はPIM？

- ・類似している略語が多く各資料を読むのに

時間を要した。

- ・記入すべき部分が黄色の網掛けとなっており、大変わかりやすかった。

- ・WHOの今回の調査について。何でも「可能性」でくるのではなく、網をかけないことで起きる弊害のprobabilityのrealityを考慮し、網かけの範囲をもっと狭めるべき。

- ・ポリオのウイルス血症は、ワクチンではどうなのか？小児科の保存血清まで可能性を言えば、調査対象を病院や診療所まで広げる必要が出てくると思われるが、生ワクチン接種歴をどう調べるか。生ワクチンを受けた年齢層は、全例保存血清は廃棄？歴史的保存血清は？

- ・分離ウイルスの保存で、ヒトやサル由来の細胞を介した分離が規制の範疇に入るのであれば、ヒト由来の培養細胞で分離した呼吸器系ウイルスの保存ウイルス液は、すべてPIM? primary cultureは? HEp2、HEFは? 具体的に問題になる細胞名を挙げるべき。増殖「可能性」だけでなく、根拠となるような各細胞でのポリオウイルス（ワクチン株を含め）の増殖データも示すべき。

- ・感染リスクごと対処が違うことは作業手順のアルゴリズムでよく分かりました。施設報告フォームにも冒頭に簡単なアルゴリズムがあると流れがわかりやすい。

- ・材料の種類が4項目それぞれに1A、1B、2A、2Bなどのコード、各表にも番号コードがほしい。

- ・略号が直感的にわかりにくい。冒頭だけでなく各表の下にも日本語の意味を書いていたけると記入時間が短くなり助かる。

## D 考察

質問にあったようにPIMとして保存血清検体まで含むのか、含むとなると調査は困難を極める。血清を保存しているような一般医療施設は、研究室よりもすそ野が広く、絶対数から無視できない存在であり、調査の趣旨の完遂のためにはそれらのカバーは不可避であり、またワクチン接種歴まで遡って調査することは不可能だからである。だが、もし含まないのであれば、非ポリオの分離ウイルスや、もしかしたらその継代ストックまでもPIMに含めることとの整合性がとれないのではないだろうか。意見にあったように、網を

張る範囲について現実的リスクに基づいた再考の必要はないだろうか。

最終的に回答のなかった医療施設においては、日常診療に関わる検査業務の合間に膨大な説明を読まざるを得ない調査方式に対応できなかったとのことであった。諸施設からのアンケートにも、もっと短時間で理解し簡潔に答えられるようにしてほしい旨の回答が多かったが、日常的にウイルスを扱ういわば専門的施設でさえそうであれば、一般の臨床現場は、なおさらであろう。本調査においては、大いに配慮すべきであろう。

## E. 結論

各施設における検体保有の有無とバイオリスクに対する考え方が明らかにされ、本格調査に向けての改良すべき点を明らかにすることができた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kadji FMN, Nishimura H, et al.  
Fluctuations in antibody titers  
against enterovirus D68 in pediatric  
sera collected in a community before,  
during, and after a possible outbreak.  
Jpn J Infect Dis. 2020 Jan 23;73(1):  
55-57. doi: 10.7883/yoken.

### 2. 学会発表

なし

## G. 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 |

## 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
清水博之	エンテロウイルス	佐藤寿彦編	【今日の疾患辞典】 デジタル版 Current Decision Support (CDS)	株式会社プレジジョン	東京	2019	
清水博之	ポリオ	西條政幸編	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	204-208

## 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
Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H.	Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017	Arch Virol	165	823-834	2020
Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N.	Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1	J Neuropathol Exp Neurol	79	209-225	2020
Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneeakorn N, Ushijima H.	Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh	Infect Genet Evol	75	104055	2019
Pham NTK, Thongprachum A, Shimizu Y, Trinh QD, Okitsu S, Komine-Aizawa S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H	Diversity of human parechovirus in infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2014-2016	Infect Genet Evol	75	104001	2019
Shiota T, Li TC, Nishimura Y, Yoshizaki S, Sugiyama R, Shimojima M, Saijo M, Shimizu H, Suzuki R, Wakita T, Muramatsu M, Ishii K	Integrin alpha3 is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection.	Virology	536	119-124	2019

Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, Shimizu H, Hirota	Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases	J Epidemiol	29	354-362	2019
Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N	Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015	Pediatr Int	61	768-776	2019
Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K	Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study I. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan	Brain Dev	41	443-451	2019
Apostol LN, Shimizu H, Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A, 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H.	Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines	BMC Infect Dis	19	370	2019
Utsumi T, Athiyah A, Wahyuni R, Dinana Z, Yamani L, Soetjipto S, Sudarmo S, Ranuh R, Darma A, Juniastuti J, Raharjo D, Matsui C, Deng L, Abe T, Doan YH, Fujii Y, Shimizu H, Katayama K, Lusida MI, Shoji I	Molecular epidemiology and clinical features of rotavirus infection among pediatric patients in East Java, Indonesia during 2015-2018: dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 YH, Fujii Y, Shimizu H, Katayama K, Lusida MI, Shoji I	Front Microbiol	10	490	2019
Satoh H, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Goto A, Tanaka S, Nakanishi T, Hotta C, Okazaki T, Itamochi M, Ito M, Okamoto-Nakagawa R, Yamashita Y, Arai S, Okuno H, Morino S, Oishi K	Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan	Vaccine	37	1964-1971	2019
Bauri M, Wilkinson AL, Ropa B, Feldon K, Snider CJ, Anand A, Tallis G, Boualam L, Grabovac V, Avagyan T, Reza MS, Mekonnen D, Zhang Z, Thorley BR, Shimizu H, Apostol LNG, Takashima Y	Notes from the Field: Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Type 1 and Outbreak Response - Papua New Guinea, 2018	MMWR Morb Mortal Wkly Rep	68	119-120	2019
Kadji FMN, Nishimura H, et al.	Fluctuations in antibody titers against enterovirus D68 in pediatric sera collected in a	Jpn J Infect Dis	73	55-57	2020

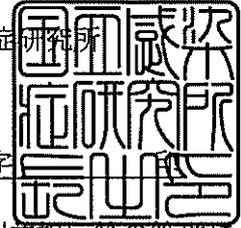
清水博之	世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス	病原微生物検出情報	41	21-23	2020
永田典代、長谷川秀樹、清水博之、斎藤博之	エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理	病原微生物検出情報	41	25-27	2020
藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之	急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例からのEV-D68、EV-A71の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査	病原微生物検出情報	41	28-29	2020
崎山 弘、城 青衣、梅本 哲、清水博之、大石和徳	全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査	外来小児科	22	462-470	2019
藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、高橋健一郎、多屋馨子、清水博之	エンテロウイルス脳炎と検体採取について	病原微生物検出情報	40	107-108	2019
清水博之	【話題の疾患と治療】手足口病～過去10年間で最大規模の流行	感染炎症免疫	50	46-47	2020
清水博之	エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患	臨床とウイルス	47	210-217	2019
清水博之	手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス	チャイルドヘルス			2019
清水博之	エンテロウイルスD68感染症	小児科診療	82	769-774	2019
清水博之	感染症法施行規則の一部改正(急性弛緩性麻痺 (AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加)	ファルマシア	55	341	2019
清水博之	ポリオウイルス基幹施設におけるバイオリスク管理と施設認証	JBSA Newsletter	8		2019

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



次の職員の令和元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 ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第二部・室長  
(氏名・フリガナ) 清水 博之・シミズ ヒロユキ

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。

令和 2年 3月 25日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人東京都医学総合研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 田中 啓二



次の職員の令和元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 ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医科学研究分野・分野長  
(氏名・フリガナ) 小池 智 コイケ サトシ

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。

令和2年 4月 5日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 独立行政法人国立病院機構  
所属研究機関長 職名 独立行政法人国立病院機構  
氏名 仙台医療センター院長



次の職員の令和 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 ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・ウイルス疾患研究室長  
(氏名・フリガナ) 西村 秀一 ・ ニシムラ ヒデカズ

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

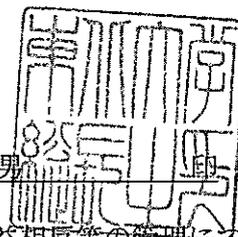
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

2020年 3月 27日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 大野 英男



次の職員の令和元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 ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 東北大学大学院環境科学研究科 准教授  
 (氏名・フリガナ) 佐野 大輔 (サノ ダイスケ)

## 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

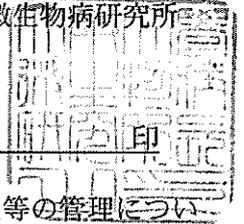
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

(留意事項) ・該当する口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。

令和2年4月14日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人大阪大学微生物病研究所  
所属研究機関長 職名 所長  
氏名 岡田 雅人



次の職員の令和元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 ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 微生物病研究所・教授  
(氏名・フリガナ) 飯田 哲也・イイダ テツヤ

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。