

別添1

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

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連のあり方に関する研究(20HA2005)

令和2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)

令和3(2021)年 5月

I. 総括研究報告

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連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-----	9
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-----	12
安達英輔	
3. 総括・国際連携-----	15
齋藤智也	
4. バイオテロ検知のための疫学的アプローチ-----	18
鈴木基	
5. ウイルス性出血熱の診断法の充実化-----	20
下島昌幸	
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-----	23
永田典代	
7. バイオテロ発生時に対応可能な診断法の開発-----	26
前田健	
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-----	32
吉河智城	

III 研究成果の刊行に関する一覧表-----	36
-------------------------	----

I. 総括研究報告

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連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: バイオテロ対策に貢献するための調査・研究, ワクチン開発等の研究活動が実施された。その内容は, バイオテロ対策のために日本国内で備蓄されている LC16m8 の品質評価法の改良に関する研究, LC16m8 を土台とした高病原性病原体へのワクチン開発基盤を整備する研究, この開発された基盤を用いた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチン開発, 感染性ウイルスを用いて 1 類感染症(エボラ出血熱等)の検査法の開発・改良, 運用中のバイオテロ対応ホームページの維持と新規項目の追加, バイオテロ対策のための国際連携(世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザリーコミティー(ACVVR)や米国主催の G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management(G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)への出席, 諸外国の生物テロ対策研修プログラム事例として Interpol のウェブサイトからの情報収集とフェーズ型多機関連携検討の必要性の評価, 東京オリンピック・パラリンピック, 大阪万博をはじめとする国内で開催が計画されているマシガザリングイベントに関連する疫学調査手法の改良に関する研究, 等が実施された。東京オリパラ 2020 の開催が COVID-19 の大規模流行のために 2021 年 7-8 月に開催が延期された。それに備えて本研究班として, 国内での感染症疫学調査, 検査法の整備と検査の適切な受入, 国立感染症研究所と関係機関との情報共有, 本研究班で解説されているホームページの充実, バイオテロ対策のための国際連携の強化等の課題を強化する必要がある。

研究分担者氏名

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
齋藤智也 国立感染症研究所感染症危機管理研究センター・センター長
鈴木基 国立感染症研究所感染症疫学センター・センター長
下島昌幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
永田典代 国立感染症研究所感染病理部・室長
前田健 国立感染症研究所獣医科学部・部長
吉河智城 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

A. 研究目的

国際情勢の不安定化が進む今日, 日本では 2020 年に開催が予定されていた東京オリンピック・パラリンピックが, COVID-19 の国際的大流行の影響により 2021 年に開催されることになった。2022 年には大阪万博の開催が予定されている。バイオテロ対策を強化するための国内外での活動に貢献する。

B. 研究方法

1) 高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)研究

組換えボックスウイルスを利用したウイルスワクチン実験後の動物組織標本の検索を行い, ワクチンの特性による病変形成に対する影響について検証した。

LC16m8 を土台とした COVID-19 ワクチンの開発に着手した。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良, 維持

感染性のある一種病原体を用いて, 一類感染症に対するウイルス学的検査法を開発, 整備した。

3) 国際連携強化

バイオテロ対策関連国際会議への出席: 2020 年 11 月 15-16 日に開催された世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザリーコミティー(ACVVR)に, 米国が主催する G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management(G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)に, さらに Global Health Security Action Group-Laboratory Network(GHSAG-LN)に出席し, 対策の立案に貢献するとともに関連情報を収集した。

4) 感染症情報, 疫学の調査手法の改良と開発

Early Aberration Reporting System (EARS)等

で用いられているアウトブレイク早期探知の統計学的手法の精度を検証した。令和2年度は Farrington Flexible と Hidden Markov Model を用いたアルゴリズムを構築した。実データとして国内インフルエンザ、輸入デング熱のデータを用いて、異常を探知する精度について検証を行った。

LC16m8 をベースとした高病原性病原体に対するワクチン候補の安全性の評価にかかわる細胞選択性を評価した。

5) バイオテロ対策の強化に関する研究

公衆衛生・医療関係者のみならず、非医療関係者を含めた1～2時間程度の講義を中心とする研修素材を作成した。非医療関係者を含めて対応できるよう、感染対策や微生物学の基本的な事項を含めつつ、過去の生物テロ事例をケーススタディとして盛り込み、炭疽菌対応を中心として一連の対応の流れを学べる内容とし、3件の研修で活用した。

6) 情報提供(ホームページ)関連活動

本研究班で開設・運営しているバイオテロ対応ホームページを改訂した。

【倫理面への配慮】

動物実験は、国立感染症研究所の動物実験委員会からの許可のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)研究

LC16m8 の安全性評価のための病理学的評価: 病理学的に LC16m8 を土台とした高病原性病原体に対するワクチン候補の安全性を病理学的に評価した。蛍光免疫染色し顕微鏡観察後に同じ組織切片を用いて走査電子顕微鏡による微細構造解析を行うことが可能であることが明らかにされた。

LC16m8 を用いた高病原性病原体に対するワクチン開発: COVID-19 の原因ウイルスである、SARS-CoV-2 が細胞に感染する際に使用するエンベロープ糖蛋白質、スパイク(S)の全領域、細胞表面の感染セプターに結合する領域(S1)、その後膜融合を担う領域(S2)のそれぞれを発現するウイルスを作製した。

LC16m8 株をウイルスベクターとして狂犬病 G 蛋白発現組換えワクシニアウイルスの作製に成功した。

LC16m8 の有効性に関する研究: 痘瘡ワクチン株 LC16m8 及びオルトポックスウイルス共通の

抗原 3 種類、ワクチン接種者が反応しない自然感染特異抗原 1 種類を作製できた。共通抗原は LC16mO 及び LC16m8 の B5R 免疫ウサギ血清ともに反応した。特異抗原は LC16mO の B5R 免疫ウサギ抗血清のみと反応した。

痘瘡ワクチン株 LC16m8 及びオルトポックスウイルス共通の抗原 3 種類、ワクチン接種者が反応しない自然感染特異抗原 1 種類が作製できた。共通抗原は LC16mO 及び LC16m8 の B5R 免疫ウサギ血清ともに反応した。特異抗原は LC16mO の B5R 免疫ウサギ抗血清のみと反応した。また、LC16m8 株をウイルスベクターとして狂犬病 G 蛋白発現組換えワクシニアウイルスの作製に成功した。

痘瘡ワクチン LC16m8 は、弱毒化の指標に細胞選択性(ウサギ腎臓細胞では増殖するが、Vero 細胞等、ウサギ腎臓由来ではない細胞では増殖能力が低下している)を有している。エボラウイルス等に対するワクチン開発で作出された組換え LC16m8 ワクチン候補の細胞選択性を評価し、細胞選択性が維持されていることを確認した。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良, 維持

エボラウイルス等の一種病原体を各々マウスに接種し抗血清を得て中和抗体測定法の確立に役立てた。

3) 国際連携強化

2020 年 11 月 15-16 日に開催された世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザリーコミティー(ACVVR)に参加(オンライン)し、日本で備蓄されている痘瘡ワクチン LC16m8 に関する報告、痘瘡ウイルスが用いられた研究の世界的動向調査を実施した。LC16m8 製造のメーカーである KM バイオロジクスの担当者により本コミティーに出席し、LC16m8 の長期安定性に関する研究成績が紹介された。また、米国 CDC の共同研究者から、LC16m8 接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導能に関する研究成績も報告された。2020 年 10 月 27 日に開催された G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management(G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)に出席し、G7 研究所バイオリスク管理強化のための提言作成に関わった。また、今年度開催された GHSAG-LN 会議に適宜出席し、特に COVID-19 対策における国際連携に関する議論に貢献した。今年度の GHSAG-LN 会議で

は、議論のほとんどが COVID-19 対策に関するものであった。ウイルス分離株の国際ネットワークとの共有に関する議題、外部検査法性能評価に関する事項などが議論された。いち早く COVID-19 患者から分離された SARS-CoV-2 分離株を GHSAG-LN 間で共有する作業を迅速に実施した。

- 4) 感染症情報、疫学の調査手法の改良と開発
Farrington Flexible と Hidden Markov Model を用いたアルゴリズムにより季節性のある感染症の立ち上がりを効率的に検出することができた。
- 5) バイオテロ対策の強化に関する研究
生物テロの近況について、データベースおよびニュースサイト情報等を利用してまとめつつ、各論として炭疽菌を利用したテロを想定して、基礎的事項とともに、簡易的なシナリオを導入とした、2001 年の米国炭疽菌テロ事件のケーススタディ方式の教材を作成。
- 6) 情報提供(ホームページ)関連活動
今年度は中東呼吸器症候群(MERS)について、新規の項目を設定した。また、治療が困難で世界的な流行が懸念されている、多剤耐性結核菌についても昨年度につづき改定を行った。2020 年 1~3 月に大幅なレイアウト変更を行い H-CRISIS の他の web サイトと同様に前年度から大幅なアクセス数の増加があった。

D. 考察

LC16m8 は世界で二つしかない第 3 世代の痘瘡ワクチンのうちの一つであり、本研究班で行われている LC16m8 の安全性と有効性に関する研究は、痘瘡や類似するウイルス感染症対策に強く貢献するものである。痘瘡ワクチン接種が行われなくなつてから既に半世紀程度が経過した。痘瘡ワクチンにより誘導されるオルソポックスに対する免疫を持たない人口は増加の一途を辿っている。それに伴い、人獣共通感染症に含まれるサル痘ウイルスや牛痘ウイルスによるヒトの感染事例が報告されている。バイオテロによる痘瘡患者の発生やその流行に備えることのできる国はそれほど多くはなく、痘瘡ウイルスによるバイオテロに備える上では LC16m8 を生産・備蓄している日本はとても重要は役割を果たしている。

COVID-19 の大規模流行が発生した。本研究班および先行研究班で、LC16m8 を土台とした高病原性病原体に対する組換え LC16m8 ワクチン作出法が開発されている。この手法を用いて COVID-19 ワクチン開発に着手した。遺伝子組換え実験の許

可を得るのに相当の時間を要したが、許可がおりてからは比較的迅速にワクチン候補が作成された。このワクチン候補の有効性や安全性を調べる研究はこれからの課題であるが、COVID-19 流行の発生のように、将来の世界的ウイルス感染症流行に備えてワクチン候補を迅速に作出することが可能であることが確認された。有効性を調べるための研究は進行中である。

バイオテロ対策の強化にはワクチンや治療薬開発、疫学情報の正確で迅速な収集、検査体制の整備と受付、社会への正確で適切な情報の提供、国際連携の強化が必要である。その意味では、本研究ではこれらの多岐にわたる課題に関する研究が進められていると言える。

米国政府は東京オリパラ開催時におけるバイオテロ対策に備えるために、厚労省国立感染症研究所に対し共同した対策のための活動を求めている。その一環として、米国 National Regional Laboratory の国際パートナーになることを希望している。現在、その作業が続けられ、ほぼ手続きが完了する段階にある。その他、米国が主催する G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management (G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)にも参加した。GHSAG-LN では、今年度は COVID-19 対策が主な議題となった。新興ウイルス感染症である COVID-19 に対する国際連携、特に G7 プラスメキシコのフレームの中で準備されていた病原体共有フレームが迅速に発動され、国立感染症研究所では、世界に先駆けて SARS-CoV-2 を分離したり、ブラジル変異株を分離したりしたことから、GHSAG-LN の研究機関およびそれを通じて各国の研究機関に SARS-CoV-2 分離株の提供を行った。検査法や治療法、ワクチン開発等の研究に大きく貢献することにつながったのではないかと考えている。

E. 結論

バイオテロ対策強化に貢献するための、多岐にわたる研究が実施された。それぞれの研究課題は、まだ開発途上のものもある。国内のバイオテロ対策強化に貢献するとともに、国際連携を通じた国際的にも貢献することが求められる。

痘瘡ワクチン LC16m8 を用いた高病原性病原体に対する新規ワクチン候補品が作製された。そのひとつは COVID-19 ワクチンである。もう一つは狂犬病ワクチンである。今後も LC16m8 に関連する研究、品質管理法の改良、バイオテロ早期探知のた

めの疫学調査のあり方の検討, 国際連携, 社会に対する情報提供のあり方を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Pathog. 17(2):e1008859, 2021. doi: 10.1371/journal.ppat.1008859.
- 2) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E (corresponding author). Antibody response to SARS-CoV-2 in people living with HIV. J Microbiol Immunol Infect. 54:144-146, 2020
- 3) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E (corresponding author). Seroconversion against SARS-CoV-2 occurred after the recovery in patients with COVID-19. J Med Virol 93(2):692-694, 2021
- 4) 西條政幸. 災害医療 2020 – 大規模イベント, テロ対応を含めて. サーベイランスの強化(感染症対策)日本医師会雑誌 149(増刊号):244-255, 2020
- 5) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. 臨床検査 65:170-175, 2021

2. 学会発表

- 1) 西條政幸. アフリカにおけるエボラウイルス病の流行:今も続いている. 第20回人と動物の共通感染症研究会, 東京(Web開催), 2020年10月
- 2) 西條政幸. エボラウイルス病:動物から人へ, 時々起こる感染症. 日本学術会議シンポジウム, 「One health:新興・再興感染症 動物から人へ, 生態系が産み出す感染症」, WEB開催, 2020年11月
- 3) 永井 博之, 山本 真也, 池内 和彦, 林 阿英, 齋藤 真, 安達 英輔, 保科 斉生, 古賀 道子,

堤 武也, 四柳 宏. 流行期に遭遇した HIV 感染合併の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の症例. 第34回日本エイズ学会学術集会, web(2020.11)

- 4) 齋藤智也. 東京 2020 の生物テロ対策を考える. 公衆衛生. 2020; 84(5). pp. 318-322.
- 5) 吉河智城. 高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8をベースとしたSFTSワクチンの開発. 第24回日本ワクチン学会学術集会, 名古屋(Web開催)(2020.12)

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

別添4

令和2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)

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応,
公衆衛生との関連のあり方に関する研究

II. 分担研究報告

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応,
公衆衛生との関連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:本研究班の研究推進を統括した。2020年11月15-16日に開催された世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザー委員会(ACVVR)に参加(オンライン)し、日本で備蓄されている痘瘡ワクチン LC16m8 に関する報告、痘瘡ウイルスが用いられた研究の世界的動向調査を実施した。2020年10月27日に開催された G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management (G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)に出席し、G7 研究所バイオリスク管理強化のための提言作成に関わった。また、今年度開催された GHSAG-LN 会議に適宜出席し、特に COVID-19 対策における国際連携に関する議論に貢献した。痘瘡ワクチン LC16m8 は、弱毒化の指標に細胞選択性(ウサギ腎臓細胞では増殖するが、Vero 細胞等、ウサギ腎臓由来ではない細胞では増殖能力が低下している)を有している。痘瘡ワクチン LC16m8 を土台とした高病原性病原体に対するワクチン候補の安全性を評価するため、エボラウイルス等に対するワクチン開発で作出された組換え LC16m8 ワクチン候補の細胞選択性を評価し、細胞選択性が維持されていることが確認された。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

山田壮一・国立感染症研究所ウイルス第一部・主任
研究官

福士秀悦・国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
伊藤睦代・国立感染症研究所ウイルス第一部・室長

A. 研究目的

バイオテロ対策のための国際連携を強化する。バイオテロに関連するリスクのある高病原性病原体の検査法の開発・改良、高度弱毒化痘瘡ワクチン LC16m8 を土台とした高病原性病原体に対するワクチン開発とその安全性評価法整備を目的とした。

B. 研究方法

1) 国際的連携:バイオテロ対策に関連する国際的活動に貢献した。具体的にはバイオテロ対策関連国際会議への出席:2020年11月15-16日に開催された世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザー委員会(ACVVR)に、米国が主催する G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management(G7 研究所バイオリスク管理強化

専門家会合)に、さらに Global Health Security Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN)に出席し、対策の立案に貢献するとともに関連情報を収集した。

- 2) 痘瘡ワクチン LC16m8 を土台として作製された組換え LC16m8 の安全性評価に関する研究:組換え LC16m8 が LC16m8 としての特徴(細胞選択性)が維持されているか否かを評価した。
- 3) 統括:本研究班の取りまとめ、統括を担当した。

【倫理面への配慮】

該当しない。

C. 研究結果

- 1) 国際的連携:2020年11月15-16日に開催された世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザー委員会(ACVVR)に参加(オンライン)し、日本で備蓄されている痘瘡ワクチン LC16m8 に関する報告、痘瘡ウイルスが用いられた研究の世界的動向調査を実施した。LC16m8 製造のメーカーである KM バイオロジクスの担当者により本委員会に出席し、LC16m8 の長期安定性に関する研究成績が紹介された。また、米国 CDC の共同

研究者から、LC16m8 接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導能に関する研究成績も報告された。2020 年 10 月 27 日に開催された G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management (G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合) に出席し、G7 研究所バイオリスク管理強化のための提言作成に関わった。また、今年度開催された GHSAG-LN 会議に適宜出席し、特に COVID-19 対策における国際連携に関する議論に貢献した。今年度の GHSAG-LN 会議では、議論のほとんどが COVID-19 対策に関するものであった。ウイルス分離株の国際ネットワークとの共有に関する議題、外部検査法性能評価に関する事項などが議論された。いち早く COVID-19 患者から分離された SARS-CoV-2 分離株を GHSAG-LN 間で共有する作業を迅速に実施した。

- 2) 痘瘡ワクチン LC16m8 を土台として作製された組換え LC16m8 の安全性評価に関する研究: 痘瘡ワクチン LC16m8 は、弱毒化の指標に細胞選択性(ウサギ腎臓細胞では増殖するが、Vero 細胞等、非ウサギ腎臓由来細胞では増殖能力が低下している)を有している。エボラウイルス等に対するワクチン開発で作出された組換え LC16m8 ワクチン候補の細胞選択性を評価し、細胞選択性が維持されていることを確認した。

D. 考察

バイオテロ対策の強化にはワクチンや治療薬開発、疫学情報の正確で迅速な収集、検査体制の整備と受付、社会への正確で適切な情報の提供、国際連携の強化が必要である。その意味では、本研究ではこれらの多岐にわたる課題に関する研究が進められていると言える。

米国政府は東京オリパラ開催時におけるバイオテロ対策に備えるために、厚労省国立感染症研究所に対し共同した対策のための活動を求めている。その一環として、米国 National Regional Laboratory の国際パートナーになることを希望している。現在、その作業が続けられ、ほぼ手続きが完了する段階にある。その他、米国が主催する G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management (G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合) にも参加した。GHSAG-LN では、今年度は COVID-19 対策が主な議題となった。新興ウイルス感染症である COVID-19 に対する国際連携、特に G7 プラスメ

キシコのフレームの中で準備されていた病原体共有フレームが迅速に発動され、国立感染症研究所では、世界に先駆けて SARS-CoV-2 を分離したり、ブラジル変異株を分離したりしたことから、GHSAG-LN の研究機関およびそれを通じて各国の研究機関に SARS-CoV-2 分離株の提供を行った。検査法や治療法、ワクチン開発等の研究に大きく貢献することにつながったのではないかと考えている。

E. 結論

国際連携を通じてバイオテロ対策も貢献する活動を担当した。GHSAG-LN では COVID-19 流行対策(サンプルシェアリング、検査法の情報共有)が種とした活動であった。

LC16m8 を土台とした高病原性病原体に対するワクチン候補の開発において、当該ワクチン候補の安全性評価法のひとつとなる細胞選択性の特徴が、LC16m8 の特徴と一致していることを確認した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS Pathog.* 17(2):e1008859, 2021. doi: 10.1371/journal.ppat.1008859.
- 2) 西條政幸. 災害医療 2020 – 大規模イベント、テロ対応を含めて。サーベイランスの強化(感染症対策) *日本医師会雑誌* 149(増刊号):244-255, 2020
- 3) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. *臨床検査* 65:170-175, 2021

2. 学会発表

- 1) 西條政幸. アフリカにおけるエボラウイルス病の流行: 今も続いている. 第 20 回人と動物の共通感染症研究会, 東京(Web 開催), 2020

年 10 月

- 2) 西條政幸. エボラウイルス病:動物から人へ, 時々起こる感染症. 日本学術会議シンポジウム, 「One health:新興・再興感染症 動物から人へ, 生態系が産み出す感染症」, WEB 開催, 2020 年 11 月

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

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応,
公衆衛生との関連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・助教
研究分担者 安達 英輔

研究要旨:2020年度は運用中のバイオテロ対応ホームページの中で中等呼吸器症候群(MERS)の項目を作成した。また、治療が困難で世界的な流行が懸念されている、多剤耐性結核菌についても追加の改定を行った。その他、2020年1~3月に大幅なレイアウト変更を行い、アクセス数の推移をみた。

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、生物製剤を用いた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強化が不可欠である。本研究では、バイオテロ対応ホームページを通じて、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情報提供し、有事の際の混乱を最小限に留めることとする。さらに、ホームページ以外の方法でも効果的な支援方法を検討する。

B. 研究方法

バイオテロホームページの作成と最新の情報への更新を行う。

【倫理面への配慮】

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。

C. 研究結果

今年度は中東呼吸器症候群(MERS)について、項目を設定した。多剤耐性結核菌について改定を行う他、その他、デング熱など、輸入感染症として、日常的に遭遇する疾患についても適宜改定している。2020年1~3月に大幅なレイアウト変更を行った。これらの結果、前年度から大幅なアクセス数の増加があつ

D. 考察

ホームページ更新のアクセス数については昨年度よりさらに増加した。数年前から増加傾向であるが、

2020年は特にCOVID-19の影響から、更にサクセス数の増加が認められたと考えられる。

E. 結論

2020年度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。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。COVID-19の流行からSARSなど過去のコロナウイルス感染症への情報提供も求められていることなどが伺われた。2021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と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

- 1) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E. Antibody response to SARS-CoV-2 in people living with HIV. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Oct 2:S1684-1182(20)30239-5
- 2) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E. Seroconversion against

SARS-CoV-2 occurred after the recovery in patients with COVID-19. J. Med Virol 2021 Feb;93(2):692-694

2. 学会発表

- 1) 永井博之, 山本真也, 池内和彦, 林阿英, 齋藤真, 安達英輔, 保科斉生, 古賀道子, 堤武也, 四柳宏. 流行期に遭遇した HIV 感染合併の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の症例. 第34回日本エイズ学会学術集会, web(2020.11)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

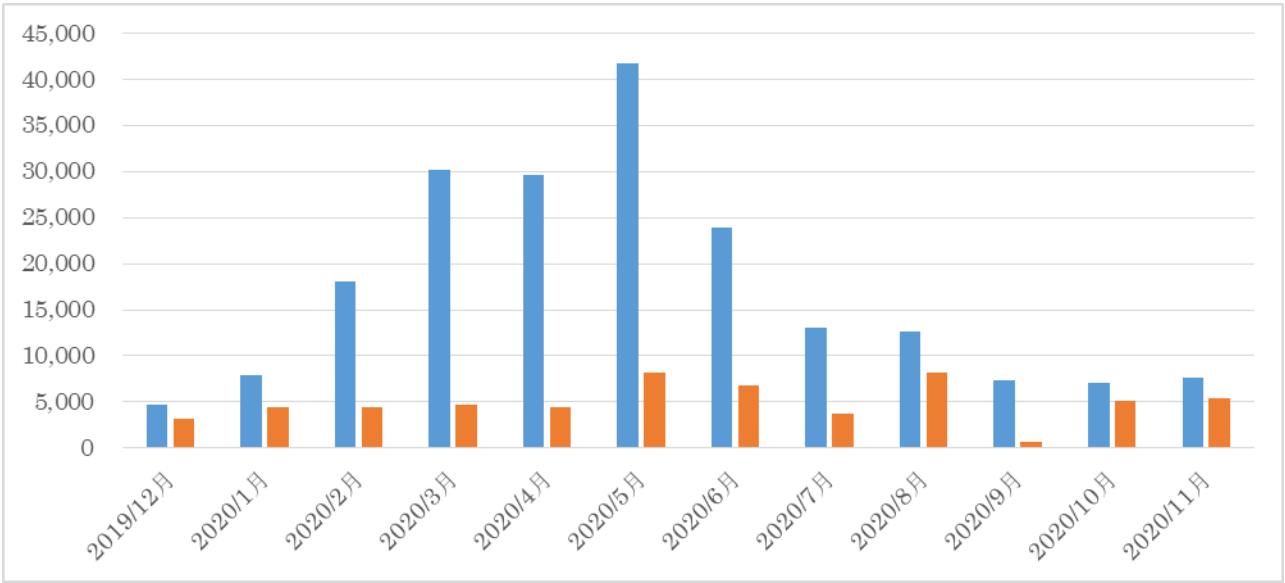
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

图表



バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、
公衆衛生との関連のあり方に関する研究
分担報告書

総括・国際連携

所 属 国立感染症研究所
感染症危機管理研究センター長
研究分担者 齋藤 智也

研究要旨:

生物テロ対策における多機関連携、特に消防や警察、自衛隊等のセキュリティ機関との連携の重要性が国際的に指摘されている。本年度は、生物テロ対応に関して、医療関係者のみならず、非医療関係者にも利用可能な研修資料を作成し、実研修に提供すること、また、当研究班の前身の研究班で開発してきた、公衆衛生機関とセキュリティ関係機関の連携強化を目的とした演習素材の改良に向けた検討を主な目的とした。諸外国の文献調査に基づき、公衆衛生・医療関係者のみならず、非医療関係者を含めた1～2時間程度の講義を中心とする研修素材を作成した。非医療関係者を含めて対応できるよう、感染対策や微生物学の基本的な事項を含めつつ、過去の生物テロ事例をケーススタディとして盛り込み、炭疽菌対応を中心として一連の対応の流れを学べる内容とし、3件の研修で活用することができた。また、今後の公衆衛生機関と法執行機関の連携研修プログラムの検討の一助とするため、諸外国の生物テロ対策研修プログラム事例としてInterpolのウェブサイトより情報収集を行ない、フェーズ型の多機関連携の検討の必要性を明らかにした。

A. 研究目的

生物テロ対策における多機関連携、特に消防や警察、自衛隊等のセキュリティ機関との連携の重要性が国際的に指摘されている。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、公衆衛生機関とセキュリティ機関の連携プロトコルに関する情報収集と検討を行い、技術的ガイダンス案を提示することを目的とする。

初年度は特に、マシガザリングイベントにおける公衆衛生とセキュリティの連携体制を検討するものとするが、令和2年度は、新型コロナウイルス感染症の拡大に対する2度の緊急事態宣言の発出など、新型コロナウイルス感染症対策を関連機関が総力を挙げて対応せざるを得ない状況であったことから、セキュリティ機関との積極的な連携や検討は困難な状況であった。そのため、生物テロ対応に関して、医療関係者のみならず、非医療関係者にも利用可能な研修資料を作成し、実研修に提供すること、ま

た、当研究班の前身の研究班で開発してきた、公衆衛生機関とセキュリティ関係機関の連携強化を目的とした演習素材の改良に向けた検討を主な目的とした。

B. 研究方法

諸外国の文献調査に基づき、公衆衛生・医療関係者のみならず、非医療関係者を含めた1～2時間程度の講義型研修素材を作成した。

また、今後の公衆衛生機関と法執行機関の連携研修プログラムの検討の一助とするため、諸外国の生物テロ対策研修プログラム事例としてInterpolのウェブサイトより情報収集を行なった。

【倫理面への配慮】

該当しない

C. 研究結果

C-1 生物テロ対策研修プログラムの作成

生物テロの近況について、データベースおよびニュースサイト情報等を利用してまとめつつ、各論として炭疽菌を利用したテロを想定して、基礎的事項と

ともに、簡易的なシナリオを導入とした、2001年の米国炭疽菌テロ事件のケーススタディ方式の教材を作成した(表1、)。生物テロは事例が極めて少なく経験値が少ないことから、過去の事例のケーススタディ方式を採用した。

表1 ケーススタディを中心とした講義の骨子

生物テロの近況

- 生物兵器とその特徴
- 近年の生物テロ概況
 - 生物兵器の開発・使用事例
- 生物テロのシナリオとリスク認識
- 生物兵器としての使用が懸念される病原体
- 生物兵器は使われうのか

生物テロへの対処

- 感染症対策の基本的な発想
- 生物テロ対処のステップ
- 感染経路別予防策の基本的な考え方

生物テロへの対処(炭疽)

- 炭疽菌とは
- なぜ炭疽菌なのか
- 演習:都市部での炭疽患者事例
- 演習:秘匿型シナリオ
 - ブリーフィング:米国炭疽菌郵送テロ事例①
- 演習:明示型シナリオ
 - ブリーフィング:米国炭疽菌郵送テロ事例②
- 炭疽菌対策のステップ

生物テロへの対処(天然痘)

- 天然痘とは
- 演習:天然痘テロの蓋然性が高まった時

本研修資料は、日本中毒情報センターが開催する病院スタッフを対象とするNBC 災害・テロ対策研修における「B 災害各論」の講義(60分)で活用された。また、緊急消防援助隊隊員を対象とする総務省消防庁消防大学校における消防大学校緊急消防援助隊教育課NBCコースにおけるB災害対応「生物テロ発生時の対応」の講義(100分)にて使用された。前者は、対象が主に医療従事者であり時間が限られることから、基礎的な医学的な内容を割愛し、演習とその解説を主とした。後者は、微生物学や感染制御に関する内容を加えた。

C-2 公衆衛生機関とセキュリティ関係機関の連携強化を目的とした演習素材の改良に向けた検討
インターポール(国際刑事警察機構)における生物

テロ研修プログラムに関する情報収集を行なった。インターポールでは、生物テロ対策に関する各種研修等を提供している。特に、法執行機関と関係機関の連携強化を重視している。生物テロ対策に関連するプログラムについてWeb ページ等から情報収集を行い、その概要を表2に示した。

参考:

<https://www.interpol.int/Crimes/Terrorism/Bioterrorism/Bioterrorism-Capacity-building-and-training>

表2 インターポールの生物テロ対策関係研修等
予防

- バイオテロリスクとコントロールワークショップ
- 法執行機関におけるデュアルユース物品に関する注意喚起ワークショップ
- ダークネット調査訓練コース:ダークネットにおける生物・化学テロ活動
- 外国からのテロ攻撃者の調査における生物学的脅威同定ワークショップ

プリペアドネス

- プロジェクト RHINO
(感染症大流行の制御のための多機関連携強化プロジェクト)
- バイオテロ机上演習
- 国家バイオセキュリティワーキンググループ会合
- 地域バイオ事件対応計画ミーティング
- 共同手順・プロトコル開発ワークショップ

対応

- バイオテロ証拠活用トレーニング
- バイオテロ密輸防止・検体採集オペレーション演習
- 意図的生物バイオイベント対応演習
- 生物犯罪現場ライブオペレーション演習
- 生物犯罪現場マネジメントトレーニング
- 生物事件発生時の広報ワークショップ
- 共同生物事例調査スキルワークショップ

D. 考察

令和元年度は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2020年度の東京オリンピック・パラリンピック大会に向けて、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った。しかしながら、同大会は新型コロナウイルス感染症の世界的な感染拡大のため、2021年に延期となった。新型コロナ対策はまさに総力戦であり、セキュリティ機関との連

携に関して検討を進めることが困難であったことから、セキュリティ機関との連携強化のための1~2時間程度の研修教材を作成し、次のステップに向けた文献的検討に注力した。

生物テロ研修は、生物テロに使われる病原体や症状、診断、治療等の講義が重視されがちであるが、非常に稀な感染症が多く、これらの知識を常に頭に入れておくこと、アップデートしていくことは容易では無い。現在、生物テロ病原体に関する最新知見は、国立保健医療科学院H-CRISIS内のホームページ「バイオテロ対策ホームページ <https://www.niph.go.jp/h-crisis/bt/>」にまとめられていることから、この存在を周知するとともに、「ケーススタディ」に重きを置いた。生物テロには非常に多様な病原体の使用と多様な散布シナリオが想定される。全ての組み合わせを演習することも時間的制約から困難である。そのため、

- ・ 過去に使用された事例があること
- ・ 生物テロ対応として想定される一連の対応をカバーできること

を主眼に置いて、対象病原体とシナリオを「炭疽菌」と「天然痘ウイルス」とすることとした。

炭疽菌は、兵器としての開発事例、使用事例が存在し、その特性から生物兵器として使用される可能性が高いと考えられる(表)。今なお病原体の送付事件も稀に発生することから選択した。

表 なぜ炭疽菌なのか

入手が容易・容易に増殖

- ・ 環境中で安定
- ・ 急激な発症と致死性
- ・ 兵器化(エアロゾル化)が可能
- ・ 耐性遺伝子導入等による強毒化が可能

使用事例・被害事例が豊富

- ・ 生物兵器としての開発の歴史
 - ・ 英国, 日本, アメリカ, 旧ソビエト, イラク等
- ・ 事故例
 - ・ 旧ソビエト(スベルドロフスク)
- ・ バイオテロリズムとしての使用事例
 - ・ 被害者なし: オウム真理教
 - ・ 被害者あり: アメリカ炭疽菌郵送テロ

特に、2001年の米国での炭疽菌郵送テロ事例は、生物テロに特徴的な秘匿(covert)型の発生となる「症例からの検知・対応」と明示(overt)型の「白い粉からの対応」と、異なる2種類のシナリオを学べることから最適と考え、演習のモチーフとして、米国の対応事例を例としたブリーフィングとした。

天然痘ウイルスは、生物テロの中でも医学的対処としてワクチン接種という対抗措置がある、という特徴がある。リングワクチネーションという、接触者の同定とワクチン接種を組み合わせた対応が必要であるが、積極的疫学調査とマスワクチネーションのような医薬品の迅速な展開といった対応は、他の感染症においても共通の対応であり、汎用性が高いと考え採用した。

今般の新型コロナウイルス感染症は、これまで想定し得なかった規模の事象が発生し、同じく想定しえなかった規模の対応が現実的に実施されている。平時には、現実離れしない、対応しやすいシナリオが演習で採用されがちであり、それはそれで初期の研修のステップとして重要である。今般の危機を経験し、あらためて、生物テロについても、現実的に考えうる範囲を超えた想定外をも議論することにチャレンジするマインドが重要であると考えられる。

今回のシナリオ演習は、あくまで「対処の一連の流れを共にイメージする」段階であった。インターポールの研修メニューは、よりフェーズごとに細分化された研修メニューが準備されており、今後、このようなフェーズ別の対処プランと多機関連携における問題点を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

生物テロ対応に関するシナリオ型の研修素材を作成し、3件の研修で活用することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 齋藤智也. 東京2020の生物テロ対策を考える. 公衆衛生 84(5):318-322, 2020

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

我イオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応,
公衆衛生との関連のあり方に関する研究
分担報告書

バイオテロ検知のための疫学的アプローチ

所属 国立感染症研究所
感染症疫学センター・センター長
研究分担者 鈴木 基

研究要旨:

東京オリンピック・パラリンピック、大阪万博をはじめとする国内で開催が計画されているマスギャザリングイベントにおいて、従来とは異なる健康被害の発生を早期に探知する必要がある。従来、サーベイランスデータを用いた早期のアウトブレイク検知については Early Aberration Reporting System (EARS)等いくつかの統計学的手法が開発されているが、対象となる症候群および社会的要因により多様性があることから、単一の手法のみに基づく効率的な探知は困難である。本研究の目的は東京オリンピック・パラリンピックの開催に際して構築される感染症発生動向調査およびイベントベースサーベイランスを活用した強化サーベイランス体制のデータを用いて、複数の統計学的手法および機械学習を組み合わせることでベースラインとは異なる健康被害イベントの発生を効率的に探知できる疫学的方法論を開発することである。

A. 研究目的

東京オリンピック・パラリンピック、大阪万博をはじめとする国内で開催が計画されているマスギャザリングイベントにおいて、従来とは異なる健康被害の発生を早期に探知する必要がある。従来、サーベイランスデータを用いた早期のアウトブレイク検知については Early Aberration Reporting System (EARS)等いくつかの統計学的手法が開発されているが、対象となる症候群および社会的要因により多様性があることから、単一の手法のみに基づく効率的な探知は困難である。本研究の目的は東京オリンピック・パラリンピックの開催に際して構築される感染症発生動向調査およびイベントベースサーベイランスを活用した強化サーベイランス体制のデータを用いて、複数の統計学的手法および機械学習を組み合わせることでベースラインとは異なる健康被害イベントの発生を効率的に探知できる疫学的方法論を開発することである。

B. 研究方法

Early Aberration Reporting System (EARS)等で用いられているアウトブレイク早期探知の統計学的手法の精度を検証した。令和2年度は Farrington Flexible と Hidden Markov Model を用いたアルゴリズムを構築した。実データとして国内インフルエンザ、輸入 Dengue 熱のデータを用いて、異常を探知する精度について検証を行った。

【倫理面への配慮】

該当なし

C. 研究結果

Farrington Flexible と Hidden Markov Model を用いたアルゴリズムにより季節性のある感染症の立ち上がりを効率的に検出することができた。

D. 考察

本研究の端緒として既に確立された統計モデルを用いて季節性のある感染症の変動を探知できることを確認した。今後は前例のないイベントを探知することを想定し、機械学習の手法を用いたアルゴリズムの構築と精度検証を行う。

E. 結論

Farrington Flexible と Hidden Markov Model を用いたアルゴリズムにより季節性のある感染症の立ち上がりを効率的に検出できた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

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

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応,
公衆衛生との関連のあり方に関する研究
分担報告書

ウイルス性出血熱の診断法の充実化

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: バイオテロ発生時において病状回復後に病原体の遺伝子を検出して用いられた病原体を特定することは困難である。一方、病原体に対する抗体を調べることにより用いられた病原体を特定することは可能で、特異性の高い中和抗体測定が方法として適している。バイオテロ材料として用いられうるエボラウイルス等の病原体を国立感染症研究所では近年所持したため、これを用いた中和抗体測定法の確立を行なった。陽性コントロールとしてウイルスをマウスに接種して得られる抗血清を用いて、中和抗体測定法の確立に役立てた。

バイオテロ対策の1つとして実験室検査法の1つ(エボラウイルス等の中和抗体測定法)が追加されたと見える。

研究協力者

黒須 剛・国立感染症研究所・主任研究官
高松由基・国立感染症研究所・主任研究官

A. 研究目的

バイオテロ発生時、有効な対策を決める上で重要な部分の1つとしてあるのが用いられた病原体の特定である。特に病原体の遺伝子を検出することが方法として優れているが、検査材料が病原体が検出される病状期に必ずしも採取されるとは限らず、遺伝子検出だけでは病原体の特定が困難になりうる。このような場合、回復後の対象者の病原体に対する抗体の有無を調べる方法がある。抗体を調べる方法もELISA、間接蛍光抗体法等複数考えられるが、特に特異性が高いのが中和抗体測定法である。

国立感染症研究所ウイルス第一部ではエボラウイルス病等の疑い事例に対応するため遺伝子検出や抗体検出の検査法を整備してきた。エボラウイルス等の感染症法での特定一種病原体は法律上所持できなかったため、検査法を整備には人工的に作製したウイルス様遺伝子あるいは組換えウイルス蛋白質が用いられた。ウイルスを保持できなかったということは、ウイルスそのものを使用する中和抗体測定法は整備できなかったことにもつながっていた。

エボラウイルス等の特定一種病原体(エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、CCHFウイルス、南米出血熱ウイルス)はその病原性の高さ等からバイオテロに用いられる可能性はある。これま

で上述のように特定一種病原体の所持が禁止されていたことから中和抗体測定法が整備できず、バイオテロ発生に対する対策が一部できない状態であったが、2019年、厚労大臣指定により所持や輸入の禁止が解除され、国立感染症研究所のBSL4施設に限って所持することとなった。そこで、バイオテロ対策の一助とするため、所持した特定一種病原体を用いた中和抗体測定法を整備することとした。

B. 研究方法

B-1. 抗血清の作製

ICRマウスに各ウイルス 10^5 PFUを約3週間間隔で腹腔内投与し、抗血清を作製した。

B-2. 中和抗体測定法の確立

約 10^2 PFUのウイルスと希釈した抗血清を混合・培養後、Vero E6細胞に接種した。1時間後に細胞を洗浄し、0.5%メチルセルロース存在下で2-7日間培養した。細胞をホルマリンで固定し、ウサギで作製したウイルスN蛋白質に対する抗体で染色してプラーク数を数え、中和抗体価を算出した。

【倫理面への配慮】

動物実験は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

所持した特定一種病原体11種のすべてについて中和抗体測定法を確立することができた(図1)。マウ

ス抗血清の中和抗体価はウイルスにより傾向があり
10 未満から 160 以上と様々であった。

D. 考察

特定一種病原体(エボラウイルス 4 種, マールブルグウイルス, ラッサウイルス, CCHF ウイルス, 南米出血熱ウイルス 4 種)の各々について中和抗体測定法が整備できた。

E. 結論

バイオテロ対策の 1 つとして実験室検査法の 1 つ(エボラウイルス等の中和抗体測定法)が追加されたといえる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

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

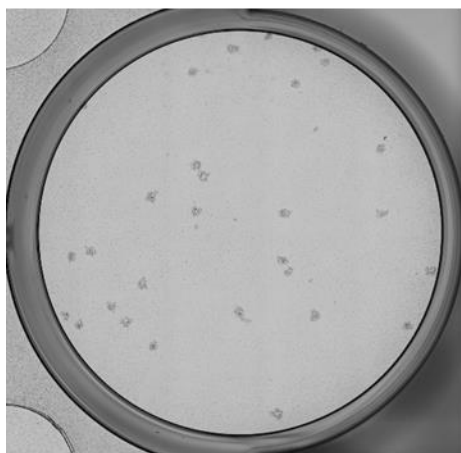
該当なし

3.その他

該当なし

図表

MARV Hartz strain
Without serum



MARV Hartz strain
With mouse serum No.2 (1:10)

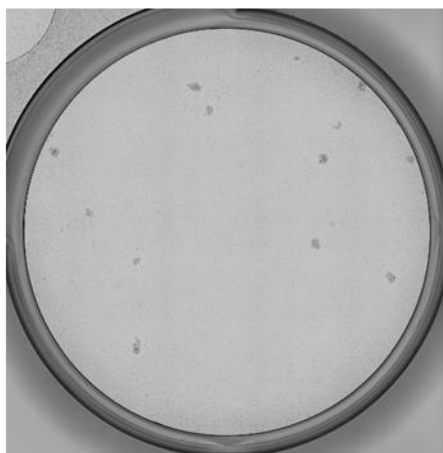


図1: マールブルグウイルスを用いた中和抗体測定

マールブルグウイルス Hartz 株を用いた中和抗体測定における, Vero E6 細胞でのプラーク検出を示す. (左) 抗血清がない場合のプラーク, (右) マールブルグウイルス Hartz 株を接種したマウスから得られた抗血清を 10 倍希釈で用いた場合のプラーク

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連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: 新興感染症に対する新規ワクチンとして LC16m8 組換えワクチンの有効性と安全性の評価が必要とされている。今年度は、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対するワクチン開発で作出された SFTS ウイルスと LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、攻撃接種を行った I 型インターフェロン α レセプター欠損マウスのリンパ系組織について病理学的解析を行った。SFTS ウイルスの GP タンパクおよび GP+N タンパクを発現する組換えワクチン免疫群では、その免疫効果が認められた。一方、非免疫群および N 免疫群で認められた組織病変はいずれも SFTS ウイルス抗原の局在と一致しており、ポックスウイルスに関連すると示唆される結節性壊死性病変は観察されなかった。今後はこの組換えウイルスに特有な副反応の可能性についてさらに検討する必要がある。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

岩田奈織子・国立感染症研究所・感染病理部・主任
研究官

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

痘瘡ワクチンの安全性・有効性における病理学的理解は、依然、不十分である。また、天然痘のワクチン株の一つである、LC16m8 を動物由来のオルソポックスウイルス感染症対策に応用できると考えられているが、その有効性、安全性の評価が必要とされている。一方で、新興感染症に対する新規ワクチンとして LC16m8 組換えワクチンの開発を行っており、その有効性と安全性の評価も必要とされている。今年度は、LC16m8 組換えウイルスを利用した新規ワクチンを免疫後、感染実験に供した動物の組織標本の病理学的解析結果について報告する。

B. 研究方法

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対するワクチン開発で作出された Dabie bandavirus (SFTS ウイルス)と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、SFTS ウイルスを致死量皮下接種された I 型インターフェロン α レセプター欠損(IFNAR $^{-/-}$)マウスのリンパ

系組織について病理組織学的に検索を行った (Yoshikawa T et al., 2021)。

なお、具体的には、組換えワクチンは SFTS ウイルスのヌクレオカプシドタンパク(N)あるいは糖タンパク(GP)の遺伝子をそれぞれあるいは両方の遺伝子を LC16m8 の B5R 遺伝子部分に組換えたものを用いた。非免疫群には EGFP 遺伝子を組換えたものを用いた。 1×10^6 PFU の LC16m8 組換えウイルスをそれぞれ 2 週間隔二回免疫した IFNAR $^{-/-}$ マウスに 1×10^5 TCID $_{50}$ 量の SFTS ウイルス YG-1 株を皮下接種し、1, 3, 5 日目の個体(一群 3 匹)の脾、頸部リンパ節を用いて常法どおりホルマリン固定パラフィン包埋組織標本作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色、免疫組織化学法によるウイルス抗原の検出を行い、病理組織学的解析を行った。

【倫理面への配慮】

当該分担研究者においては、動物実験等の実施は担当しておらず、ホルマリン固定組織標本を分与後、研究を実施した。ただし、本動物実験の実施にあたっては“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”および機関内規程を遵守した。遺伝子組換え実験に関しては、“遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性確保に関する法律”を遵守し、国立感染症研究所の指針に則って実施した。本実験は、大臣確認実

験が含まれるため、文部科学大臣による拡散防止措置の確認後に実施した。感染実験は、「国立感染症研究所・病原体等安全管理規定」に従いバイオセーフティレベルを遵守し取り扱った。

C. 研究結果

非免疫群において接種3あるいは5日目の脾臓、頸部リンパ節に SFTS ウイルス特異的な壊死性病変が認められた。免疫群では、N 単独免疫群で感染に伴う壊死性病変が認められたが、GP 単独および GP+NP 免疫群ではいずれも SFTS ウイルス感染に伴う病変は観察されなかった。これらの所見は SFTS ウイルス抗原あるいはウイルス RNA 遺伝子の検出結果と関連した。

D. 考察

今年度は、LC16m8 組換えウイルスを利用した新規の SFTS ウイルスワクチンを免疫後、感染実験に供した動物について病理学的解析を行った。いずれの組織病変も SFTS ウイルス抗原の局在と一致しており、ポックスウイルスに関連する明らかな組織病変（結節性壊死性病変やマクロファージの活性化など）は観察されなかった。この組換えウイルスに特有な副反応の可能性について、LC16m8 由来抗原の検出を試みて確認する必要がある。

E. 結論

LC16m8 組換えウイルスを利用した新規ワクチンを免疫後、感染実験に供した動物においてポックスウイルスの感染に関連する組織病変は観察されなかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii, H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Pathog. 2021 Feb 3;17(2):e1008859. doi: 10.1371/journal.ppat.1008859.

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

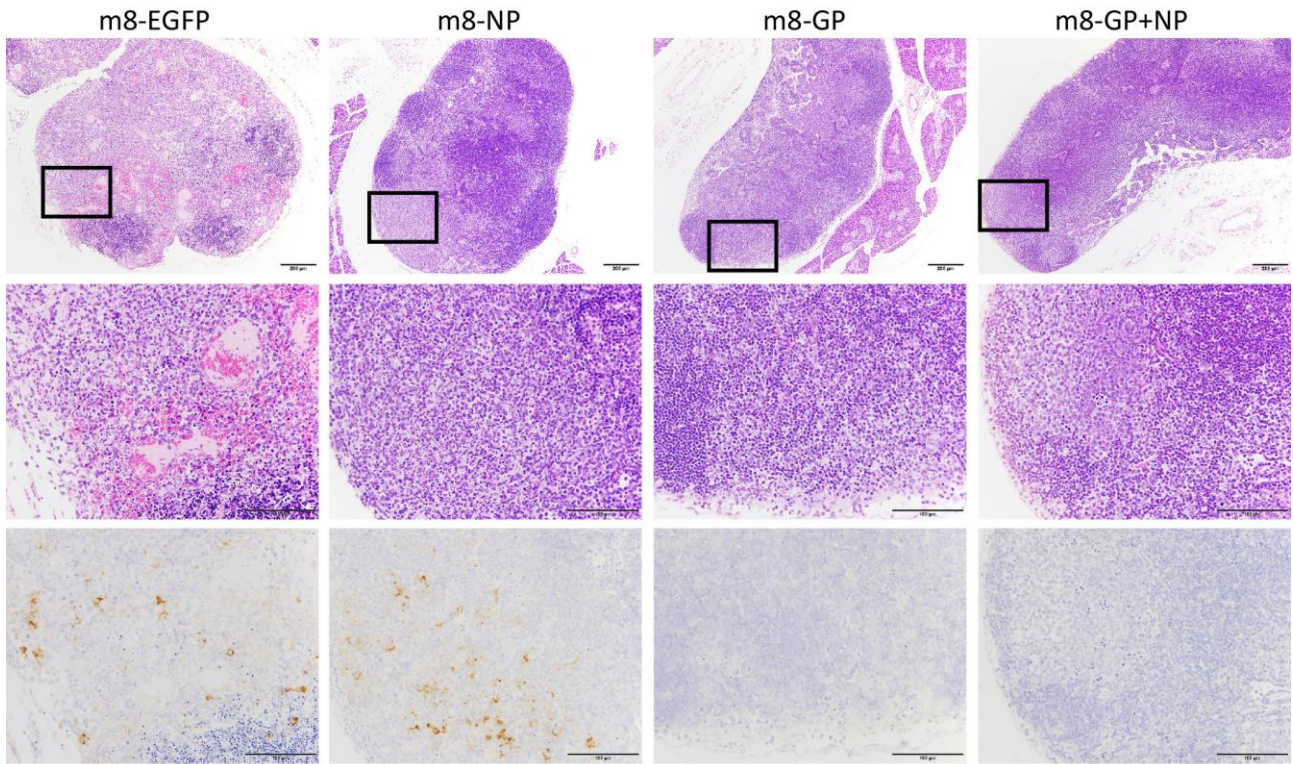


図 SFTS ウイルス接種 5 日目のリンパ節. 各群の代表的な組織像を示した. 上段 ヘマトキシリン・エオジン染色, 低倍, バーは 200 μm . 中段 ヘマトキシリン・エオジン染色, 上段図の□部拡大図. バーは 100 μm . 下段 免疫組織化学法によるウイルス抗原の検出(茶色). 核染色はヘマトキシリン. 中段図の連続切片.

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連のあり方に関する研究

分担報告書

バイオテロ発生時に対応可能な診断法の開発

所属 国立感染症研究所・獣医科学部・部長
研究分担者 前田 健

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。今まで、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、MSP の定量的 PCR 法により得られた。MSP の検出法を更に簡便化し、特異的、迅速的に改良するために、ウイルスレベルで検出できる方法を模索した。LC16m8 及び MSP の B5R 遺伝子の共通抗原と MSP の B5R 特異的抗原を 4 種類発現し、免疫原性を確認した。現在、ウサギに免疫することにより、ウサギ由来抗血清の作製中である。また、これら 4 種類の抗原を用いることで痘そうワクチン接種者とバイオテロによる天然痘ウイルスやサル痘ウイルス感染者を血清学的に鑑別診断できる可能性が示唆された。更に、LC16m8 の有効性を生かすために、高病原性人獣共通感染症の一つである狂犬病ウイルスのワクチンベクターとして組換え LC16m8 の作成中であ

研究協力者

朴ウンシル(国立感染症研究所・獣医科学部)
Milagros Virhuez Mendoza(国立感染症研究所・
獣医科学部)
原田倫子(国立感染症研究所・獣医科学部)

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く、Vero E6 細胞ではプラークを形成しないことが判明している。LC16m8 株を培養細胞で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)解析により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確認した。また、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行い、継代培養に伴う MSP 変異パターンを比較した結果、今まで主な割合を占めていなかった MSP の出現頻度が最も高くなることが分かった。総合的に、MSP には主に 4 種類が存在し、その検出にはそれぞれ特異的プライマーを用いた定量的 PCR を実施することにより可能であることが示された。

本研究では、MSP をウイルスレベルでより簡便、迅速、かつ特異的に検出できる検査法の開発のために、LC16m8 及び MSP の共通抗体及び MSP 特異抗体の作製を目的とした。また、天然痘ウイルスがバイオテロに用いられる可能性があることから、痘そうワクチン接種者と感染者が鑑別できる診断系の確立も必要である。本研究ではその抗原を作製し、ワクチン接種者と感染者の血清から鑑別できる診断系の開発も目的とする。

更に、LC16m8 は安全性の高い弱毒株であるため、更なる有効活用のために、組換えウイルスのベクターとしての応用を試みた。人獣共通感染症である狂犬病ウイルスを対象にするが、LC16m8 を敢えてワクチンベクターとして用いる理由として、狂犬病の発生に備えた野生動物への免疫のために餌ワクチンとして使用することを視野に入れたワクチンの熱安定性にある。

B. 研究方法

1. LC16m8 及び MSP の鑑別検出のための抗体作製

1) LC16m8 及び MSP の共通抗原の作製

Vaccinia virus の B5R は 317 個のアミノ酸からなり、signal peptide (1-19aa), short consensus repeats (SCR) I (20-71aa), SCR II (75-124aa), SCR III (129-181aa), SCR IV (185-236aa), transmembrane domain (276-303aa) の domain から構成されている(図 1)。痘そうワクチン株である LC16m8 の B5R は途中で 1 塩基欠損により中止コドンは生じるために、92 個のアミノ酸からなる。MSP はその欠損部位に 1 塩基挿入、4 塩基挿入、2 塩基欠損により reading frame が復帰し、全長の B5R を有する。そのため、Vaccinia virus, LC16mO, MSP は全長の B5R 遺伝子を有し、相同性が高い。そこで、LC16m8 及び MSP の B5R の共通抗原として、1-92 アミノ酸の中で 3 種類の抗原 (Ag1:20-75aa, Ag2-1:46-86aa, Ag2-2:51-86aa) の発現を計画した(図 1)。それぞれのアミノ酸の N 末端に GST タグを付与する大腸菌用発現プラスミド pGEX-6p-1 に各種 PCR 産物を挿入した。そのプラスミドを大腸菌 BL21 へ形質変換し、1mM の IPTG 下で 4 時間培養し、組換え蛋白質を発現誘導した。その後、1% NP-40/PBS 処理により、組換え蛋白質が可溶性成分であることを確認した。発現組換え蛋白質を GST カラムを用いて精製し、SDS-PAGE とクマシー染色により精製蛋白を確認した(図 2, Lane 2-4)。

2) ポックスウイルス感染特異的 B5R 抗原の作製

B5R の細胞外ドメインは short consensus repeats 構造が繰り返されているため、その部位を除いた 237-275aa の部位を MSP 特異的抗原としてデザインした。1)と同様の方法により組換え蛋白質を発現・精製し、SDS-PAGE により確認した(図 2 Lane 5)。

3) 抗原の特異性確認

以前の研究で作製された LC16mO-B5R に対するウサギ由来抗血清、LC16m8-B5R に対するウサギ由来抗血清を用いて、作製した抗原の特異性を確認した。LC16mO-B5R に対するウサギ由来抗血清は B5R 全長に対する抗体であるため、LC16m8 及び MSP 共通抗原を検出できる。その抗体を用いて Ag1, 2-1, 2-2 及び 3 に対する immunoblot 解析を行った。また、LC16m8-B5R に対するウサギ由来抗血清は 92 アミノ酸からなる切断された B5R を抗原とするため、共通抗原である Ag1, 2-1 及び 2-2 は検出できるが、MSP 特異的抗原である Ag3 は検出できないことが予想された。その抗体を用いて同様に immunoblot 解析を行った(図 3)。

4) ウサギ由来抗血清の作製

上記の精製抗原を用いてウサギに免疫し、抗体作製を試みた。それぞれの抗原 400µg をアジュバントと同量混合し、皮下に免疫した。現在、1 か月間隔で接種中である。

2. 狂犬病ウイルスの組換えワクチン開発

1) 狂犬病ウイルス G 蛋白発現組換えワクシニアウイルスのプラスミド作製

2020 年に国内で分離された街上毒である狂犬病ウイルス(Toyohashi 株)の G 蛋白質遺伝子、LC16m8 の B5R 遺伝子を含む周囲領域(200bp-600bp)、レポーター遺伝子(mCherry)、薬剤耐性遺伝子(guanine phosphoribosyl transferase; gpt) を pCR-Blunt II-TOPO にクローニングし、DH5α 大腸菌に形質変換し、精製した。

2) 中間体組換えワクシニアウイルスの作出

HEK293T 細胞にワクシニアウイルスを moi 0.05-0.1 で感染した後、24 間後に 1)で作製されたプラスミドをトランスフェクションし、3 日後上清を回収した。回収したウイルス液を RK13 細胞に感染させ、mycophenolic acid (MPA), xanthine and hypoxanthine が選択薬剤として含まれているアガロースゲルで培養した。感染 3-5 日後(プラークが観察できる時期)レポーター遺伝子である mCherry が光っているコロニーを 10 個回収し、それぞれ 100µL の培

地にサスペンドした。回収したウイルス液を RK13 細胞に感染させ、狂犬病ウイルスの G 蛋白質に対するウサギ由来抗体を用いて蛍光抗体法により、狂犬病ウイルス G 蛋白質が組み込まれている陽性コロニーを選別し、中間体組換えワクシニアウイルスとした。選別された中間体組換えワクシニアウイルスを同様に RK13 細胞に感染させ、3 回繰り返すことで、組換えワクシニアウイルスをプラーク純化法により精製した(図 4)。

その後、レポーター遺伝子を除去するために、中間体組換えワクシニアウイルスを感染させた RK13 細胞を選択薬剤を含んでいないアガロースゲルで培養し、レポーター遺伝子である mCherry の光の無いプラークを回収した。その後、上記と同様にプラーク純化法により狂犬病 G 蛋白質発現組換えワクシニアウイルスを精製した。

【倫理面への配慮】

ヒト検体は使用していないため該当しない。動物実験にあたっては、国立感染症研究所動物実験委員会へ研究申請して承認を得たうえで、国立感染症研究所動物実験実施規定に基づいて実験を行っている。

C. 研究結果

1) LC16m8 及び MSP の共通抗原, MSP 特異的 B5R 抗原の作製

精製したタンパク質を SDS-PAGE により確認した結果、それぞれ予想されるサイズにバンド(GST: 26kDa, Ag1: 31.35kDa, Ag2-1: 29.73kDa, Ag2-2: 28.61kDa, Ag3: 29.09kD)が認められた(図 2)。

2) 抗原の特異性確認

精製した 4 種類の抗原全てにおいて SDS-PAGE により予想されたサイズでバンドが確認されたため、抗原の特異性をウサギ由来抗血清を用いて immunoblot 解析により確認した。

まず、LC16mO-B5R に対するウサギ由来抗血清による immunoblot 解析では 4 種類全ての抗原において陽性反応が確認された。また、LC16m8-B5R に対するウサギ由来抗血清を用いた immunoblot 解析では Ag1, 2-1 及び 2-2 においては予想されたサイズでバンドが確認されたが、Ag3 においてはバンドが認められず、予想通りの結果となった。以上の結果から、Ag1, 2-1, 2-2 及び 3 において抗原の特異性は確認された。

3) ウサギ由来抗血清の作製

特異性が確認された 4 種類の抗原を 400 µg を同量

のアジュバントと混合し、ウサギに皮下免疫を行っている最中である。2 間隔で 4 回免疫した後に、抗体の上昇を確認後、血清を回収する予定である。

2. 狂犬病ウイルス G 蛋白質発現組換え LC16m8 開発

LC16m8 を HEK293T 細胞に moi 0.1 で感染後、作製できた狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスのプラスミドをトランスフェクションし、3 日後上清を回収した。回収したウイルス液を RK13 細胞に感染させ、選択薬剤を含んでいるアガロースゲルで培養した。感染 5 日後、レポーター遺伝子である mCherry の発光が認められる 10 個のコロニーを回収した。回収したウイルスを RK13 細胞に感染させ、狂犬病ウイルスの G 蛋白質に対するマウス由来抗体を用いて蛍光抗体法により、狂犬病ウイルス G 蛋白質が組み換えられている陽性コロニーを選別し、中間体組換えワクシニアウイルスとした。初代中間体組換えワクシニアウイルスは 10 個中 10 個全て狂犬病ウイルス G 蛋白質発現陽性であった。そこで、RK13 細胞に感染した時に、mCherry と狂犬病ウイルス G 蛋白質ともに陽性のコロニー数/mCherry 陽性コロニー数を組換えワクシニアウイルス産生効率とし、効率が高い中間体組換えワクシニアウイルスを選別した。上記の過程を 3 回繰り返し、組換えワクシニアウイルスをプラーク純化法により精製した。

現在、プラーク純化した中間体組換えワクシニアウイルスから mCherry 遺伝子を除去する段階に入り、中間体組換えワクシニアウイルスを RK13 細胞に感染させ、選択薬剤を抜いたアガロースゲルで培養した。その後、mCherry の発光が認められないプラークを 10 個回収し、蛍光抗体法により狂犬病ウイルスの G 蛋白質が発現している組換えワクシニアウイルスを選別した。現在、プラーク純化を 3 回繰り返し、最終的な狂犬病ウイルス G 蛋白質発現組換え LC16m8 を作製中である。

D. 考察

細胞培養ワクチン株である LC16m8 の品質管理にあたって、ウイルスレベルで MSP を検出できる抗体の作製を試みている。まず、LC16m8 と MSP の共通抗原の作製に成功し、LC16mO-B5R に対するウサギ由来抗血清で特異性が確認された。また、MSP の B5R 特異的抗原は LC16mO-B5R に対するウサギ由来抗血清とは反応するが、LC16m8-B5R に対するウサギ由来抗血清とは反応しないことが示された。ワクチン免疫血清とは反応しない B5R 抗原として特異性が確認された。その抗原を用いて現在ウサギ由来抗血清を作製中である。

3.その他 なし

また、作製できた特異抗原は細胞培養ワクチン接種者とバイオテロに用いられる可能性のある天然痘ウイルスやサル痘ウイルス感染者の血清から鑑別診断に応用できることが期待される。

更に、LC16m8 は弱毒化生ワクチン株として有用性が高いと考えられ、組換えワクチンのベクターとして活用を試みた。そのターゲットとして、人獣共通感染症の中でも最も致死率が高い狂犬病ウイルスの組換えウイルスワクチン開発を目指した。特に野生動物での狂犬病の蔓延を予防するために、餌に狂犬病ワクチンを入れて野生動物を免疫する方法が考えられる。餌に活性のあるウイルスを入れるためには、熱に安定なポックスウイルスがベクターとして優れていると考えられる。現在、狂犬病ウイルスの G 蛋白質を発現する組換えワクシニアウイルスを中間体まで作製でき、レポーター遺伝子である mCherry 遺伝子を除去する段階に着手している。作製する狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスは安全性、免疫原性、そして熱安定性が高いことが推察され、動物用ワクチンの開発に寄与すると期待できる。

E. 結論

細胞培養痘そうワクチン株である LC16m8 と MSP を鑑別できる特異的抗原が作製できた。更に、これら抗原は痘そうワクチン株接種者と天然痘ウイルスやサル痘ウイルス感染者を血清学的に鑑別診断できると期待された。現在、その抗原を用いて、ウサギ由来抗血清を作製中である。この抗血清はワクチン株に存在する MSP を特異的に検出できることが期待される。また、LC16m8 を狂犬病ウイルス G 蛋白質発現組換えワクシニアウイルスとして応用し、開発中である。

F. 健康危険情報

特になし

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

図表

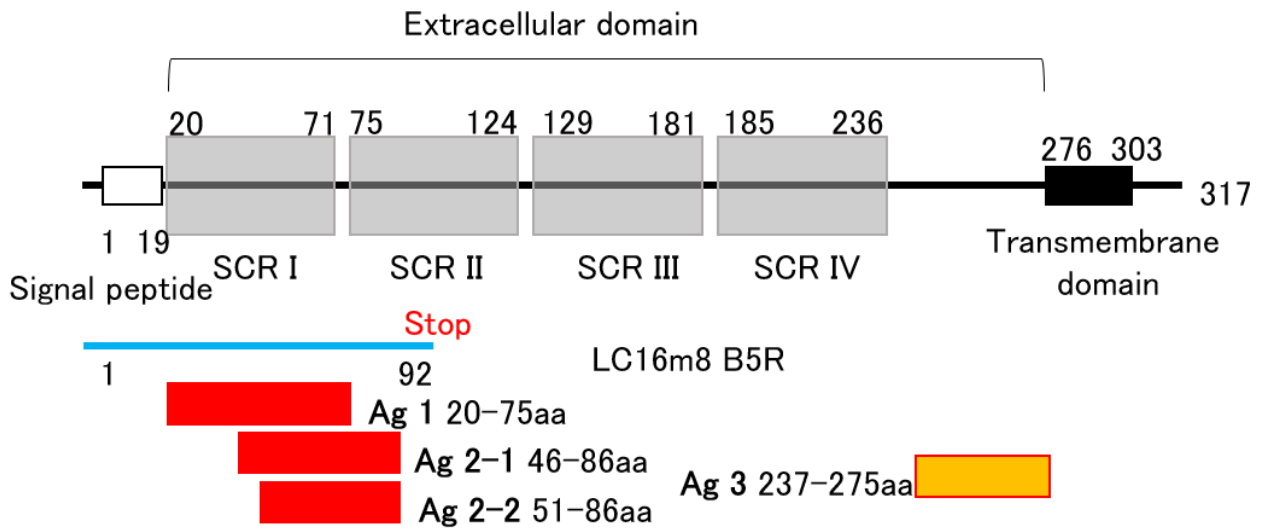


図 1. LC16m8 及び MSP の B5R 特異的抗原



図 2. 4 種類抗原の発現

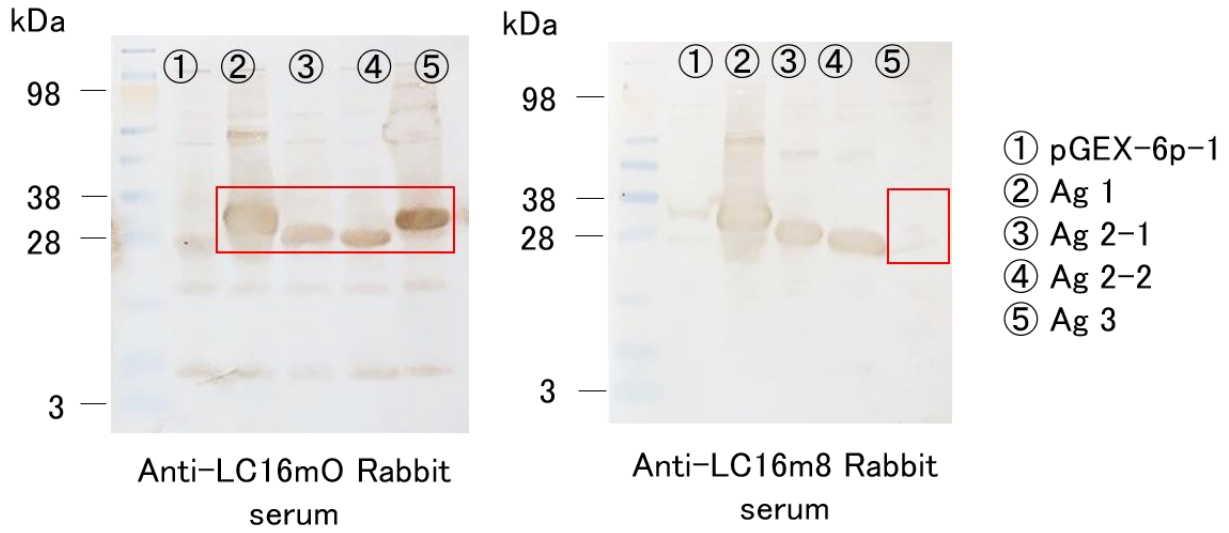
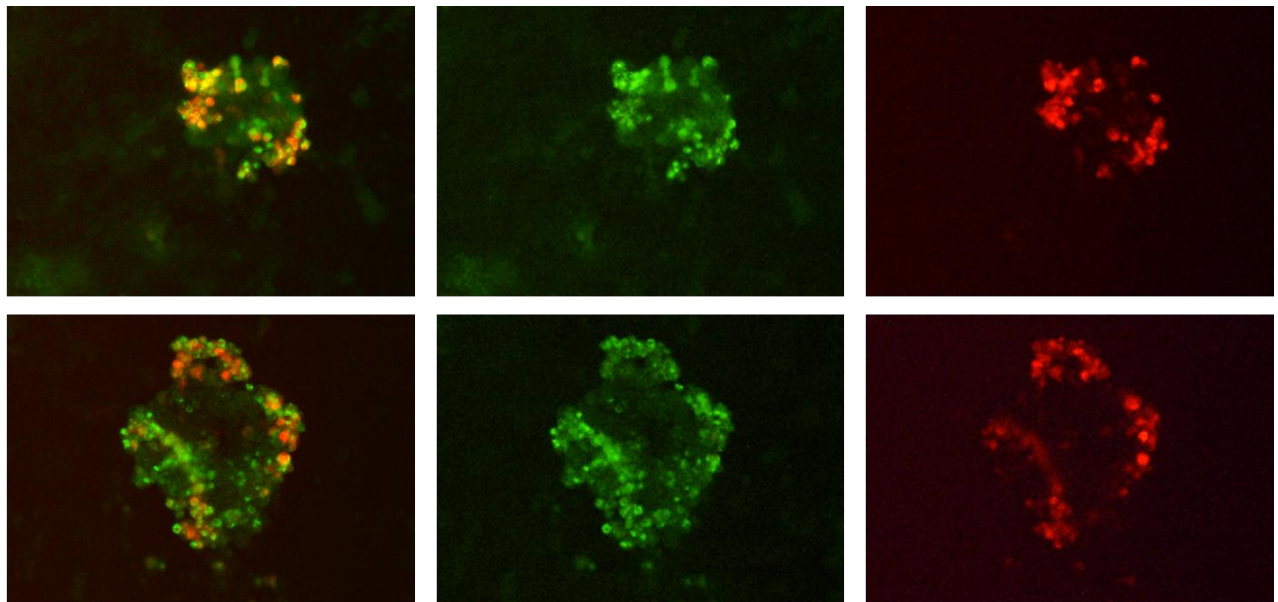


図 3. 4 種類抗原の特異性確認



Green: Rabies G protein (FITC)

Red: mCherry

図 4. 狂犬病ウイルス G 蛋白質発現組換えワクシニアウイルス

バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連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: COVID-19 の世界的流行に伴い、ワクチン開発が急ピッチで行われている。既に実用化されているものもあり、そのワクチン効果も確認され始めている。しかしながら、より有効性、費用効果、安全性などで優れたワクチンが開発される可能性を鑑みて、その開発研究は引き続き行われるべきであると考え。これまでに我々は高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8 (m8) の全ゲノムを大腸菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome; BAC) に導入した BAC プラスミド pLC16m8.8S-BAC を作製し、このプラスミドと大腸菌の遺伝学を用いて容易に m8 の遺伝子操作を行うシステム (m8-BAC システム) が確立されている。このシステムを用いて本年度は SARS-CoV-2 が細胞に感染する際に使用するエンベロープ糖蛋白質、スパイク(S)の全領域、細胞表面の感染セレプターに結合する領域(S1)、その後膜融合を担う領域(S2)のそれぞれを発現するウイルス(それぞれ m8-S、m8-S1、m8-S2) を作製する事に成功した。また、これらの組換え m8 が感染した細胞で遺伝子が発現していることを確認した。今後はマウス血中の中和抗体の誘導能、そして、SARS-CoV-2 に感受性を持つハムスターを用いたワクチン効果について検証を行う予定である。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

三須政康・国立感染症研究所ウイルス第一部・協力研究員

A. 研究目的

これまでに当研究班では高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8 (m8) の全ゲノムを大腸菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome; BAC) に導入した BAC プラスミド pLC16m8.8S-BAC を作製している。このプラスミドと大腸菌を用いて容易に m8 の遺伝子操作を行うシステム (m8-BAC システム) が確立されている。更にこの BAC プラスミドへ外来遺伝子の導入を容易に行うために既存の組換えシステム (Red/ET 法) を更に改良し、より簡便で迅速なシステムの確立を行ってきた。このシステムは m8 の高い安全性と免疫原性を利点とする組換えワクチンの作製に利用できる。2020 年からの COVID-19 の世界的流行に対して、m8 をベースとした組換え SARS-CoV-2 ワクチン開発を目的とする。本年度は SARS-CoV-2 が細胞に感染する際に使用するエンベロープ糖蛋白質、スパイク(S)の全領域、細胞表面の感染セレプター

ーに結合する領域 (S1)、その後膜融合を担う領域 (S2) のそれぞれを発現するウイルスを作製する。

B. 研究方法

BAC プラスミド pLC16m8.8S-BAC に含まれる m8 ウイルスゲノム中の遺伝子 A46R と A47L 間の非翻訳領域に SARS-CoV-2 の S、S1 または S2 遺伝子をワクシニアウイルス特異的なプロモーターと共に Red/ET 法により導入した。作製した BAC プラスミドをヘルパーウイルスである鶏痘ウイルスと共に 293FT 細胞へトランスフェクション/インフェクションする事で感染性を持つ組換え m8 をリカバリーした。リカバリーしたウイルスが SARS-CoV-2 の遺伝子を保持しているかをサンガーシーケンスにより確認すると共に、これらの遺伝子がタンパク質として発現しているかは組換え m8 を感染させた RK13 細胞を、ウサギ抗 SARS-CoV-2 S1 または S2 抗体を用いて免疫蛍光法 (IFA) により確認した。

【倫理面への配慮】

動物実験は、国立感染症研究所の動物実験委員会からの許可のもとに実施された。

C. 研究結果

現時点での進捗を図 1 に示す。SARS-CoV-2 の S, S1 または S2 遺伝子を保持する BAC プラスミドを作製した。ここから感染性のある組換え m8 (m8-S, m8-S1, m8-S2) をリカバリーし、今後の実験に必要な量のウイルスを調整した。調整したウイルスの力価は $1\sim 3 \times 10^7$ PFU/ml 程度となり、以降の実験に十分な量であった。また、m8 を感染させた RK13 細胞を用いて IFA により確認した。図 2 (抗 S1 抗体で染色)、図 3 (抗 S2 抗体で染色) に示すとおり、遺伝子の発現が期待される組換え m8 感染細胞にのみ反応しており目的の組換え m8 が作製できていることが確認された。

D. 考察

本年度は SARS-CoV-2 の S 遺伝子を保持する組換え m8 の作出に成功した。混研究で用いた m8-BAC システムにてリカバリーしたウイルスは導入された外来遺伝子以外の外来遺伝子は保持していない。つまり、ワクチンとして使用した際に、余分な外来遺伝子による予期せぬ副反応が生じることはない。

現在、m8-S1, m8-S2 そして m8-S をマウスに接種して、血中の中和抗体の誘導能の検証、そして、SARS-CoV-2 に感受性を持つハムスターにこれら組換え m8 を接種した後に SARS-CoV-2 をチャレンジして、そのワクチン効果を検証する実験を行っている。次年度以降はこれらの動物実験結果を解析し有効性の検証を行っていく予定である。

E. 結論

m8 をベースとした組換え SARS-CoV-2 ワクチン開発の第一歩となる、S1, S2 そして S 全領域の遺伝子を保持し、感染細胞で発現する組換え m8 の作製に成功した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoki Yoshikawa, Satoshi Taniguchi, Hirofumi Kato, Naoko Iwata-Yoshikawa, Hideki Tani, Takeshi Kurosu, Hikaru Fujii, Natsumi Omura, Miho Shibamura, Shumpei Watanabe, Kazutaka Egawa, Takuya Inagaki, Satoko Sugimoto, Supranee Phanthanawiboon, Shizuko Harada, Souichi Yamada, Shuetsu

Fukushi, Shigeru Morikawa, Noriyo Nagata, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Psthog. Feb 3;17(2):e1008859, 2021.

2. 学会発表

- 1) 吉河智城. 高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8 をベースとした SFTS ワクチンの開発. 第 24 回日本ワクチン学会学術集会, 名古屋 (Web 開催) (2020.12)

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

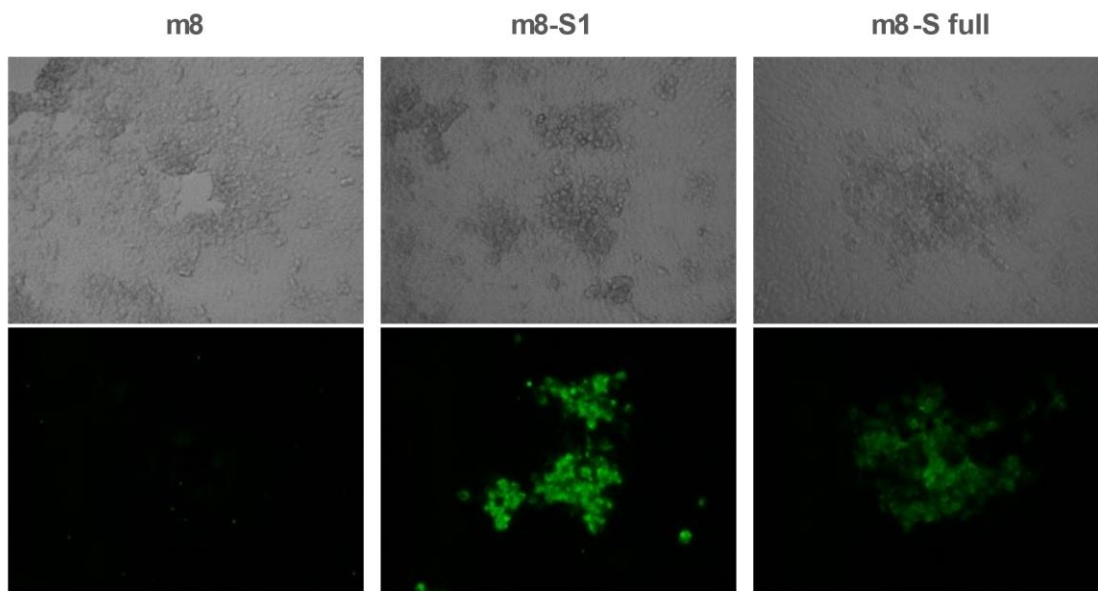
図表

LC16m8-based Vaccine for COVID-19

	S1	S2	S full
BAC plasmid construction	 Finished	 Finished	 Finished
Virus recovery	Finished	Finished	Finished
Virus expansion	Finished	Finished	Finished
protein expression (IFA, western)	Confirmed (IFA)	Confirmed (IFA)	Confirmed (IFA)
Antigenicity (IFA, Neut.)			
Vaccine efficacy (Virus titer in lung)			
		On going	

図 1 組換え m8 作製の進捗

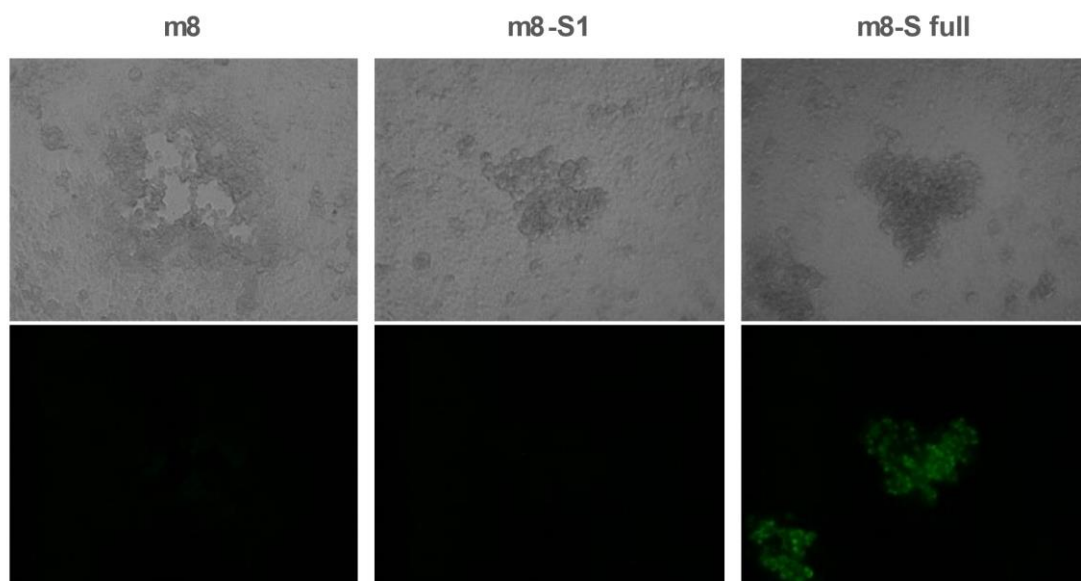
S1 Protein Expression in The Infected RK13 Cells



1st Ab: Rabbit anti-SARS-CoV-2 S1 pAb (1ug/ml)
2nd Ab: Anti-Rabbit IgG-Alexa488 (1/500 dil.)

図 2 BAC プラスミドからリカバリーした野生型 m8(m8), m8-S1, m8-S(m8-S full) 感染細胞を抗 SARS-CoV-2 S1 抗体で染色した. 上図は位相差顕微鏡蔵, 下図は蛍光染色像である.

S2 Protein Expression in The Infected RK13 Cells



1st Ab: Rabbit anti-SARS-CoV-2 S2 pAb (1ug/ml)
2nd Ab: Anti-Rabbit IgG-Alexa488 (1/500 dil.)

図3 図2と同様に感染細胞を抗 SARS-CoV-2 S2 抗体で染色した. 上図は位相差顕微鏡蔵, 下図は蛍光染色像である.

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
該当なし							

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, Taniguchi S, Kato H, Iwatake Y, Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura A M, Watanabe S, Embogawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushima S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M.	A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome.	PLoS Pathogens	Feb 3	17(2):e1008859	2021
西條政幸	災害医療2020 - 大規模イベント、テロ対応を含めて。サーベイランスの強化（感染症対策）	日本医師会雑誌	149（増刊号）	244-255	2020
西條政幸	クリミア・コンゴ出血熱.	臨床検査	65	170-175	2021
齋藤智也	東京2020の生物テロ対策を考える	公衆衛生	84(5)	318-322	2020
Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E.	Antibody response to SARS-CoV-2 in people living with HIV.	J Microbiol Immunol Infect.	54	144-146	2020
Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E.	Seroconversion against SARS-CoV-2 occurred after the recovery in patients with COVID-19.	J Med Virol	93(2)	692-694	2021

B災害対応 「生物テロ発生時の対応」

齋藤 智也 Tomoya Saito, MD, MPH, PhD
 国立感染症研究所感染症危機管理研究センター長
 saiot16@niid.go.jp

1

本日の内容

- 最近生物テロってどうなってますか？
- 生物兵器とその特徴
- 近年の生物テロ概況
- 生物兵器は使われうのか
- 生物テロへの対処（特に炭疽菌）
- 米国の事例

2

生物テロの現状

3

生物兵器とは

- 微生物（病原体）
 - 細菌
 - ウイルス
 - リケッチア
 - 原生動物
- 微生物や植物の合成する毒素

を利用した兵器

4

病気を起こす微生物 ウイルスとバクテリア（細菌）

ウイルス	バクテリア(細菌)
 <p>蛋白質の殻(カプシド)に核酸が包まれたもの。宿主の細胞を利用して自己複製が出来る。 大きさ：数十～数百ナノメートル 例：インフルエンザ、はしか(麻疹)、風疹、HIV、ノロウイルス</p>	 <p>細胞壁を持つ原核生物。形はいろいろ。 大きさ：数～数十マイクロメートル 例：赤痢、コレラ、黄色ブドウ球菌</p>

図はWikipediaより

5

生物兵器の特徴

- 簡便性
 - 入手・培養が容易
 - 運搬が容易
 - 安価に生産可能
 - 生産過程が既知の利用と重複している
- 効果
 - 効果が及ぶ範囲が広い(二次、三次感染)
 - 物的総損失は甚大な人的損失 + 精神的恐怖
- 豊富な選択肢
 - 病原体・散布シナリオ
- 秘密性
 - 容易で感じられない
 - 潜伏期の存在 (感染→発症)
 - 健康被害が事象発覚のきっかけ
 - 原因を突き止めるのが難しい
 - 目的のアフトラフェイクと偽装しやすい
 - どの段階でテロ発生を認識し対応を開始するか？

6

生物剤(兵器)の開発・使用事例

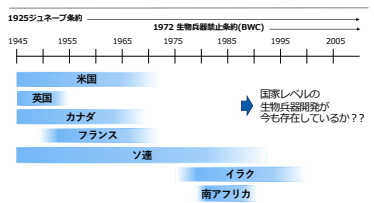
- 第一次大戦
 - 培養技術確立・兵器化
 - 軍馬など動物を標的
- 第二次大戦
 - 大量破壊兵器としての開発・利用開始
 - 実際に使用したのは日本のみ
- 第二次大戦後
 - 大量破壊兵器として開発
- 1980年代～
 - 小規模集団による使用事例

7

近年の生物テロ概況

8

生物剤(兵器)の開発・使用事例 (第二次大戦後)



1925ジュネーブ条約 1972 生物兵器禁止条約(BWC)

1945 1955 1965 1975 1985 1995 2005

米国
 英国
 カナダ
 フランス
 ソ連
 イラク
 南アフリカ

国家レベルの生物兵器開発が今も存在しているか??

出典：Deddy Cultures, 2006

9

生物剤(兵器)の開発・使用事例 (第二次大戦後)


- 小規模集団による事例
 - 1900~2001
 - テロリストが生物剤を所有したことが明白*: 8 例
 - 人的被害が出た事例: 1例 (ラジュニーシ(Rajneesh)教団)
 - オウム真理教 (失敗)
 - 2001~
 - 個人 (米国防衛省郵送テロ)

* 明らかになったテロリストによる生物剤の所有は、オウム真理教の事例を除き、すべて個人によるものである。

10

成功例 (?) ラジュニーシ教団

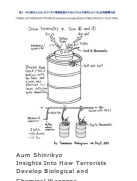
- 1984 オレゴン州のダズ町の10軒のレストラン
 - サラダバー (水道にも混入した)
 - サルモネラ菌 (Salmonella typhimurium)
 - 地域住民751名の患者発生
- 他の微生物も準備
 - 赤痢菌
 - 腸チフス菌
 - 野兔病菌
- 菌は業者から購入したもの



11

失敗例: オウム真理教

- 1990年 ポツリヌス毒散布
 - 岡ヶ岡、光海聖地等
 - 車両に搭載した散布機
- 1993年: エボラウイルス取得計画
 - アフリカでのボコンティア活動
- 1993年6-7月: 炭疽菌散布
 - 島根県松江市
 - そのほか東京等でも
- 1995年3月: ポツリヌス毒散布
 - 地下鉄有楽町線で噴霧予定
 - アタッシュケース
- 技術的に失敗していたケースが殆ど



12

失敗例: オウム真理教

- 近隣住民から異臭や液体・ゲル状物質による建物等汚染の苦情
 - 当時検査せず
- 1999年に北アリゾナ大で当時の試料を検査。炭疽菌を同定
 - しかし、無害のワクチン株



13

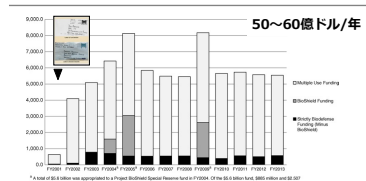
成功例? 米国・炭疽菌郵送テロ事件

- 22名が感染
 - 11名が肺炎症 (395名死亡)
 - 11名が皮膚炭疽 (死亡者無し)
 - 合計33名が炭疽菌感染後経過
- 7年間の捜査
 - 捜査官延べ60万人・時間
 - 6大陸で1万の疑念標取
 - 6,000以上の疑念物件
 - 1000人以上を容疑者としてリスト
- 全米の検査室 (LRN) で臨床検体125,000検体、環境検体100万検体を検査
- 郵便関係施設35箇所が汚染
 - 特に汚染されている郵便物は長期閉鎖
 - Trumbull, Md.: 2002.11.04閉鎖
 - Brentwood, Washington DC.: 2003.12.22に再開
- 汚染施設の除染コスト: 3億2千万ドル (Schmitt and Zschae, 2012)

14

米国のバイオフィェンス対策予算

50~60億ドル/年



15

近年の生物テロ事例

年	被害国	被害者	被害種	方法	被害状況	死亡者	被害者
1	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
2	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
3	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
4	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
5	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
6	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
7	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
8	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人
9	日本	1人	炭疽菌	郵便物	死亡	0人	0人

16

リシン毒素

- ヒマ (Ricinus communis) の実 (トウゴモ) から抽出される毒素
- 世界中で年間で100万トンのヒマの実がトウゴモの生産のために処理。そのうちの重量で5%がリシン。
- 吸入で気道壊死、肺浮腫、経口で激しい胃腸症状、静注で臓器不全等。
- 1978年、ロンドンでブルガリアからの亡命者Georgi Markov氏の暗殺に使用された。




17

38 NORTH

Kim Jong Un Tours Pesticide Facility Capable of Producing Biological Weapons: A 38 North Special Report

- 金正恩がバイオ農薬製造施設 "Pyeongang Bio-technical Institute" を視察したとの情報
 - 画像を解析すると、差レベルのスケールで炭疽菌製造が可能と判明
 - Bacillus thuringiensis (Bt) (胃腸毒と呼吸) がウイルスの培養で昆虫に選択的毒性があり、生物農薬として世界各国で用いられる
 - イラクとソビエトの生物兵器開発プログラムでは、Btの製造プラントで炭疽菌も大量培養されていたことが知られている。
 - 各種の必要器材が秋後から確認された



18

脅威認識

・防衛研究所 東アジア戦略外観 2015

・「北朝鮮による生物兵器の開発疑惑は長らく懸念されているが、これは依然として払拭されていない。2012年の韓国国防白書は、北朝鮮は炭疽菌、天然痘、ペスト菌など、さまざまな種類の生物兵器を自国内で増強して生産できる能力も保有しているとみられると指摘している。また、2013年には米国ランド研究所のブラス・ペンネット上席国防分析員も上院軍事委員会での証言において、北朝鮮の生物(バイオ)兵器の脅威に対して準備態勢を構築する必要があることを述べた。こうした脅威認識に対して、米国および韓国は、2011年以降、米韓合同の生物戦術演習「エイブル・レスポンス」を毎年実施している。その特徴は、米韓双方の国防省のみならず、双方とも保健省および疾病対策センターのほか、米国からは連邦捜査局、DHS、FEMAなどの関係者が幅広く参加していることであり、米韓両国で、生物(バイオ)脅威を深刻に捉えていることを示している。」

19

生物テロのシナリオとリスク認識

- ・ どの生物剤が使われるか？
- ・ どのように使われうるのか？
- ・ どのくらいの被害を及ぼすのか？
- ・ そもそも生物兵器は使われうるのか？

20

生物兵器としての使用が懸念される病原体

	ウイルス		細菌		真菌		植物		毒素	
	天然	人工	天然	人工	天然	人工	天然	人工	天然	人工
生物兵器への利用に関する懸念が最も高い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用が最も懸念されている病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生物兵器としての利用に関する懸念が最も低い病原体	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

21

ペスト

- ・ 原因病原体：ペスト菌 (*Yersinia pestis*)
- ・ 主にマウスなどのげっ歯類が保菌、人を介して感染
- ・ 感染経路：
 - ・ 豚ペスト：ノミの刺し口より感染
 - ・ 肺ペスト：飛沫感染 (ヒトヒト感染)
- ・ 感染症状：一類感染症 (隔離等の対象) (国内では1926年以降患者発生なし)
- ・ 生物兵器として開発の過去
 - ・ 日本、米露、旧ソ連

22

ペストの兵器化の可能性

- ・ ペスト菌の入手：自然からも可能
- ・ 菌の分離、培養：標準的な実験技術で可能
- ・ 兵器化：ペスト菌の安定性が低い困難
 - ・ 日本：主として自然感染
 - ・ 米露：菌量増強の目的
 - ・ 旧ソ連：半周期を数分から10~20分へ
- ・ テロリストグループがノミを数万匹播種に絡めたり、旧ソ連のような高度な技術を持らざるか？

23

シナリオは多様

- ・ 発生源秘匿型 (Covert)
 - ・ 単一病原体/複数病原体
- ・ 発生源明示型 (Overt)
 - ・ 1回攻撃/複数回攻撃
 - ・ 核・化学との併用
- ・ エアロゾル散布型 (屋内)
- ・ エアロゾル散布型 (屋外)
 - ・ 感染者移動
 - ・ 食品・水汚染
 - ・ 郵送

24

発生源秘匿型

- ・ 5感で感じられない病原体
 - ・ 毒菌に気づかない
- ・ 潜伏期の存在
 - ・ 発症時に感染した場所にはいない
 - ・ 初期・重症の発症を察知しにくい
 - ・ 感染された場所 (病原体に曝露した) 場所を見つけていく
- ・ 犯人を捕まえたとしても、、、
 - ・ 人為的散布の可能性に気づかない？
- ・ 手がかり
 - ・ その場所では自然発生しない疾患 (炭疽など)
 - ・ 自然発生し得ない (天然痘)
 - ・ 自然発生と比べて非典型的、説明がつかない
- ・ 稀な疾患では医師が診断できない可能性
 - ・ インテリジェンスの事前情報は重要

25

屋外散布型

グランドイード島、イギリス、1942-1990

スウェードロフスク、ロシア、1979

生物兵器工場から原菌菌量77名が検出、66名死亡

家畜の感染は50キロ

Anthrax attack on Washington DC (100 square of space)

亀戸、日本、1993 (失敗事例)

26

郵送

22人の患者

11名肺炎症 (死亡者5)


11名皮膚炭疽 (死亡者0)

33,000人以上が予防内服

27

ヒト・ヒト感染型

- テロリスト自らが感染し雑踏を歩き回る？
- 天然痘のアウトブレイク事例
 - 1972年 ユーゴスラビア
 - 1930年以降の発生
 - 定期ワクチン接種あり
 - 診断まで1ヶ月
 - 移動制限、国家ワクチン接種
 - 175名感染、35人死亡



ユーゴスラビア発生事例


Leibovics S, Anic S, Boropovic S. Epidemiologic aspects of smallpox in Yugoslavia in 1972. Geneva: World Health Organization; 1984:92(75,77): 1075.

28

食品・水汚染型

ラジュニーシュ教団

- 1984 オレゴン州のダルス町の10軒のレストラン
 - サラダバー (水通にも通入した)
 - ワルモスラ菌 (Salmonella typhimurium)
 - 地域住民75名の影響発生
- 他の微生物も準備
 - 赤痢菌
 - 腸チフス菌
 - 野鳥伝染
- 菌は業者から購入したもの



Wikipedia

29

いたづら (Hoax)

2001年米国同時多発テロ、炭疽菌テロ郵送事件後

- 日本
 - 10月：福島県、青森県で偽の白い粉末発生
 - 以後2,000件以上 (2001～2008年) 報告
 - 当時59地衛研で1,052検体を検査
 - その他は警察・科学捜査研究所
- 米国
 - 2001年の炭疽菌郵送テロ以来、郵便で送られた不審物や炭疽菌疑い事例は19,000件もある

Page: 10/26, September 14, U.S. Postal Inspection Service in Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, November 11, 2008

30

生物兵器は使われうるのか

テロリストが生物剤を選択する可能性	テロリストの技術的能力
<ul style="list-style-type: none"> 秘匿性 作戦の不確実性 (気象条件、生態環境) ブーメラン効果 生物剤を使用することへのタブー感？ 	<ul style="list-style-type: none"> 入手と培養は比較的容易 兵器化は困難：専門的知識と技術が必要 イラクの場合も培養までが精一杯 <ul style="list-style-type: none"> 散布用最適化、殺菌等との組み合わせには失敗 オウム真理教も技術的失敗 過大評価されている？

31

生物テロの近況

- 生物テロによる人的被害は歴史ごく僅か
- 国家的な生物兵器開発はほぼ衰退？
 - なお「保有する」とされる国家も
- 兵器化された剤であれば多大な被害を及ぼしうるが、兵器化は容易ではない。「恐喝する大儲け狙い」は困難？
 - ほかにもより使用しやすく効果が確実な兵器がある。
- 兵器化された病原体でなくても、社会へのインパクトは大きい
- 持っている (ふり) だけで相手のリソースにダメージ
- 多様な発生シナリオを創造すべし
 - いたづらの増加にも注意

32

生物テロへの対処 (特に炭疽菌)

33

生物テロへの対処

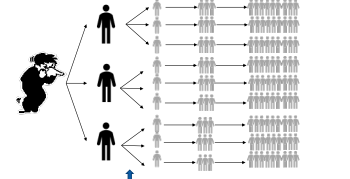
34

感染症対策の基本的な発想

1. 感染症の発生を知る
2. 感染源、感染経路、感受性者 (患者) を知る
3. 対策を実施・評価する

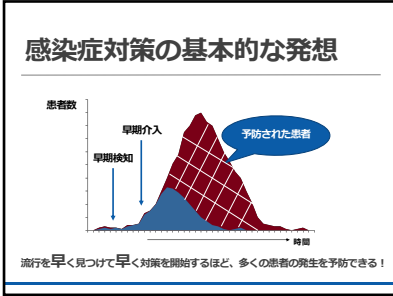
35

感染症対策の基本的な発想



↑ 早い段階で対策が取ればはるかに多くの人を守れる!

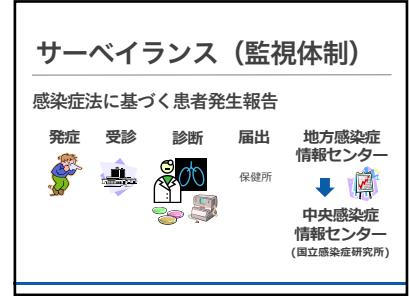
36



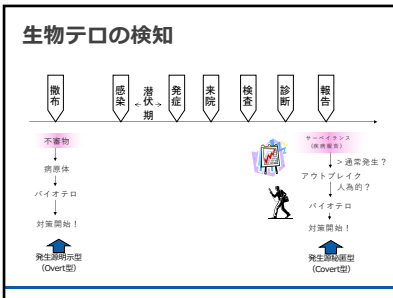
37

- ### 生物テロへの対処
- ・ 予防
 - ・ 検知
 - ・ 対応（被害軽減）
 - ・ 犯罪捜査・抑止
 - ・ 医療・公衆衛生対応
 - ・ 復旧

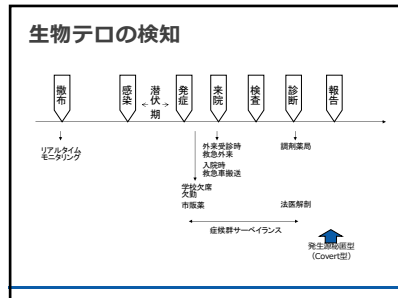
38



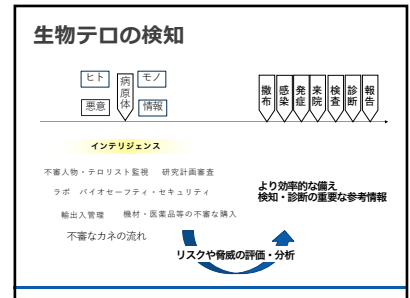
39



40



41



42

- ### 生物テロへの対処 被害軽減
- ・ 犯罪捜査・抑止
 - ・ 証拠物品の確保
 - ・ 疫学調査との連携
 - ・ 医療・公衆衛生対応
 - ・ 罹患者（接触者）の管理
 - ・ ヒトの除染
 - ・ フォローアップ
 - ・ ワクチン接種・予防投薬等
 - ・ 患者の治療
 - ・ 搬送・隔離（入院）
 - ・ 治療薬の提供
 - ・ 対応者の安全確保
 - ・ 防護具(PPE)
 - ・ ワクチン・予防投薬等
 - ・ 健康管理

43

- ### 感染症対策だけでは足りない 生物テロ対策
- ・ ヒト・モノ・カネの管理（インテリジェンス）
 - ・ 予防のアプローチ
 - ・ 非常に稀な感染症の想定
 - ・ 鑑別疾患、医薬品等準備
 - ・ 自然流行から想定し得ない流行形式
 - ・ 対応計画、疫学調査
 - ・ 公衆衛生当局で完結しない対応（多機関連携）
 - ・ 初動が有効か？
 - ・ 法執行機関との連携

44

- ### 感染経路別予防策の基本的考え方
- ・ 標準予防策
 - ・ 感染経路別予防策
 - ・ 空気予防策
 - ・ 飛沫予防策
 - ・ 接触予防策

45

**感染経路別予防策の基本的考え方
標準予防策**

- 全ての患者の血液、汗を除く体液、分泌物、排泄物、健常でない皮膚、粘膜は、感染性があるものとして対応すること
- 例：手指衛生
個人防護具の使用
(手袋、マスク、エプロン、ガウン、ゴーグル、フェイスシールド)
呼吸器衛生・咳エチケット
- 炭疽、野兔病など

46

**感染経路別予防策の基本的考え方
感染経路別予防策**

- 標準予防策以上の予防策が必要となる病原体に感染している患者、あるいは、その感染の疑いのある患者が対象。
- **標準予防策に加えて実施**

47

**感染経路別予防策の基本的考え方
感染経路別予防策**

- **空気感染**：結核、麻疹、水痘、天然痘
 - N95マスクの使用
 - 独立空調・換気管理の確保
 - 上記の感染症以外でも、気管内挿管等エアロゾルが発生する手技の実施時
- **飛沫感染**：インフルエンザ、肺炎、ウイルス性出血熱
 - 咳・くしゃみ、会話、発音中
 - ベッド間距離を1m以上
 - 1m以内に近づく場合はサージカルマスク
- **接触感染**：ウイルス性出血熱、天然痘
 - 患者や患者周辺に接触するときは手袋・カウチ着用
 - 患者ケアに使用される器材は、専用使用、または消毒

48

**生物テロへの対処
回復**

- **除染**
 - ヒト：基本は石鹸と水（温水）で洗い流す
 - モノ：材質、病原体の性状による
- **リスクコミュニケーション**
 - Bio "terror" ism

49

炭疽菌

- バチルス属の細菌
- 芽胞を形成→土壤中で長期生存
- 草食動物の病気（人畜共通感染症）

50

芽胞

- 一部の細菌が形成する、物理的・化学的処理に対して極めて強い耐久性を示す構造。
- 熱、乾燥、放射線、消毒剤等
 - 100℃では死なない
 - 乾燥に比較的強い
 - 高水準消毒薬（グルタルアルデヒド等）を要する（アルコール不可）
- 炭疽芽胞：環境中で40年以上生存可能

51

炭疽菌による病気(ヒト)

- 肺炭疽（吸入炭疽）
- 皮膚炭疽
- 腸炭疽

52

炭疽菌による病気(ヒト)

- 患者数：年間 2,000-20,000人、100万頭
- 日本では1994年以來発生無し（家畜では宮崎で2000年に発生）
- 畜産加工業者、動物皮膚との接触
- ほとんどが
皮膚炭疽、腸炭疽

53

炭疽菌による病気(ヒト)

- **皮膚炭疽**
 - 自然感染の95%は皮膚感染
 - 傷口からの感染
 - 潜伏期 <1日から7日
 - 痛みなくかゆい浮腫を伴う丘疹
→潰瘍形成→黒いかさぶた
 - 抗生剤で治療可能

54

炭疽菌による病気(ヒト)

- **肺炎炭疽 (吸入炭疽)**
 - 50%感染量(ID50) 2,500-50,000個
 - 潜伏期 1~6日 (43日という例も)
 - インフルエンザ様症状 (2-5日)
 - 急速に呼吸器症状悪化 (1-2日)
 - 致死率 45~86%
- **発症後の治療は困難**
- 他人への感染性はない

55

炭疽に対する医療対処

- **抗菌薬**
 - 治療
 - 曝露後予防投与
- **ワクチン (国内未承認)**
 - 曝露前予防
 - 曝露後予防
- **抗毒素製剤 (国内未承認)**
 - 治療

56

なぜ炭疽菌なのか？

- 入手が容易・容易に増殖
- 環境中で安定
- 急激な発症と致死性
- 兵器化 (エアロゾル化) が可能
 - 粒子を小さく
 - 芽胞の濃度
 - 凝集防止・帯電の中和
- 耐性遺伝子導入等による強毒化が可能

57

なぜ炭疽菌なのか？

- **使用事例・被害事例が豊富**
 - 生物兵器としての開発の歴史
 - 英国、日本、アメリカ、旧ソビエト、イラク等
 - 事故例
 - 旧ソビエト (スベルドロフスク)
 - バイオテロリズムとしての使用事例
 - 被害者無し: オウム真理教
 - 被害者あり: アメリカ 炭疽菌郵送テロ


58

保健医療科学 第65巻 第6号 平成28年12月

特集: CBRN(化学剤、生物剤、核・放射性物質)テロに対する公衆衛生対策の進展
<http://www.niph.go.jp/journal/>

巻頭言
 CBRN(化学剤、生物剤、核・放射性物質)テロに対する公衆衛生対策の進展 齋藤智也

特集: CBRN(化学剤、生物剤、核・放射性物質)テロに対する公衆衛生対策の進展
 CBRNテロ対策の動向 田村圭
 マスキャシングにおける感染症強化サーベイランス
 ;伊勢志摩サミットの経験と今後 押谷元
 炭疽菌による生物テロへの公衆衛生対応 齋藤智也ら
 伊勢志摩サミット2016における化学テロ対策の経験と今後の課題 水谷みゆら
 放射性物質テロへの公衆衛生対応 山口一郎
 地方自治体の危機管理一市民を護るために 郡山一明



59

頭の体操①

2021年X月X日

- 東京都内病院、テレビ局に勤める30歳女性が重症肺炎で救急車で来院。
- 髄膜炎様症状で意識低下
- 髄液染色でグラム陽性桿菌を検出 (右図)
- 炭疽菌性髄膜炎、肺炎疽疑い

60

頭の体操①

この状況で

- 生物テロを疑いますか？
- どこに連絡しますか？

61

ブリーフィング①

炭疽 = テロ？

- 日本国内での発生報告は1994年が最後
- 先進国の町中で発生する疾病では無い
- >> 都市部での炭疽患者 (特に肺炎炭疽) = テロ等人為的行動を疑うべき

例外的事例に注意

- 動物の皮を使ったドラムの製作者・演奏者
- 薬物 (ヘロイン) 中毒者における炭疽

62


都市部での炭疽患者事例①

- **動物の皮を使ったドラムの製作者・演奏者**
 - 2006 スコットランド 肺炎炭疽1例 (死亡)
 - 2006 米国 肺炎炭疽1例
 - 2008 ロンドン 肺炎炭疽1例 (死亡)
 - 2009 米国 肺炎炭疽 1例

63


都市部での炭疽患者事例②


- 薬物（ヘロイン）中毒者における炭疽
 - ノルウェイ（2000年、1例、死亡）
 - 欧州（2009年12月～2010年12月、2012年1月～2013年12月）
 - 英国（スコットランド、イングランド、ウェールズ）
 - ドイツ、デンマーク、フランス
 - 患者126名（うち119名がスコットランド）、26名死亡



64

米国・炭疽菌郵送テロ事件

- 2001年9月から10月にかけてニュージャージー州から炭疽菌芽胞パウダー入り封筒が送られる
- 上院議員事務所宛 2通
 


(10月9日消印)
- メディア宛 2通のみ発見（ほか3通？）
 

(9月18日消印)

65


米国・炭疽菌郵送テロ事件

メディア向け



2001年9月18日
炭疽菌芽胞 250mg
アメリカ郵政 10/25/01
アメリカ郵政 10/25/01

議員向け



2001年9月18日
炭疽菌芽胞 250mg
アメリカ郵政 10/25/01
アメリカ郵政 10/25/01

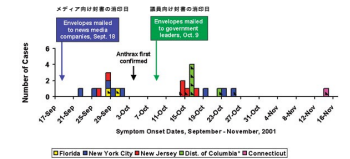
66

米国・炭疽菌郵送テロ事件

- 22名が発症
 - 11名が炭疽菌（うち5名死亡）
 - 11名が皮膚炭疽（死亡者無し）
 - ほか31名から炭疽菌芽胞を検出
 - 33,000人以上が予防接種
- 余米の検査室(LRN)で臨床検体125,000検体、環境検体100万検体を検査
- 郵便関係施設35箇所が汚染
 - 特に汚染されていた郵便局は長期閉鎖
 - Trumbull, NJ: 2003.3.14に再開
 - Washington, DC: 2003.12.22に再開
 - (2008年に炭疽菌芽胞死亡で)
 - 2010.2.19 - 捜査終了を宣言
- 汚染施設の除染コスト：3億2千万ドル (Schmitt and Zacks, 2012)
- 7年間の捜査
 - 捜査費延べ60万人・時間
 - 6大陸で1万の証書聴取
 - 6,000以上の証書物件
 - 1,000人以上を容疑者としてリスト
- 調査
 - USAMRIIDの炭疽菌専門家 Bruce Ivins氏の単独犯行 (2008年に炭疽菌芽胞死亡で)
 - 2010.2.19 - 捜査終了を宣言

67

米国・炭疽菌郵送テロ事件 患者の発生状況



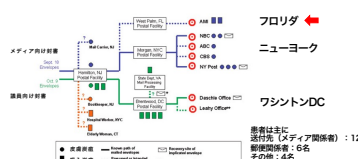
Symptom Onset Dates, September-November, 2001

Legend:

- Florida (Blue)
- New York City (Green)
- New Jersey (Red)
- Dist. of Columbia (Yellow)
- Connecticut (Purple)

68

米国・炭疽菌郵送テロ事件 患者の発生状況



Legend:

- 炭疽菌芽胞 (Blue square)
- 皮膚炭疽 (Red circle)
- 吸入炭疽 (Green circle)
- 検出された炭疽菌芽胞 (Yellow circle)
- 炭疽菌芽胞 (Purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Orange circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light blue circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light orange circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light blue circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light orange circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light light blue circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light light green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light light purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light light orange circle)

患者発生に送付先（メディア関係者）：12名
 炭疽菌芽胞：6名
 その他：4名

69

米国・炭疽菌郵送テロ事件 第一報@フロリダ

2001.10.4

- フロリダ州とCDCが全国内で1976年以来の炭疽菌芽胞を報告したことを発表。
- フロリダ州環境衛生局からCDCへ
 - 9/30に発生、10/2日に発生、CDCに報告、CDCに報告、CDCに報告
 - 10/5 死亡
- 2001.10.6
 - 患者の職場（キーボード、メールボックス）で意図的な炭疽菌芽胞汚染を認め
 - 10/7、職場のビルを閉鎖

70

米国・炭疽菌郵送テロ事件 第一報@フロリダ

感染源は？

- 患者の行動履歴と立ち寄り場所でのサンプリング -> 陽性
- 職場でのサンプリング：患者のPCキーボードと郵便部屋のメールボックスから検出
- 職場でのインタビュー：「9/19に白い粉を含む便箋を調べた」


他に患者はいないか？

- 他のICU患者、検死、救急現場での報告：なし
- 職場での調査：1,076人の最終検査
- 7/3歳、職場の汚染の形質的配分
 - 9/29発生、10/1入院、検死から炭疽菌芽胞、その後炭疽菌と診断されるも回復
 - 36才女性、郵便分け係：炭疽菌芽胞検出（無症状）
 - 9/29日、粉を放出する時間を同僚に話した記憶有り
- 全部のその他の郵便施設で検く3,263人からは患者なし

71

米国・炭疽菌郵送テロ事件 第一報@フロリダ

職場(AMI社) 環境サンプリングの結果



Legend:

- 炭疽菌芽胞 (Blue square)
- 炭疽菌芽胞 (Red circle)
- 炭疽菌芽胞 (Green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Yellow circle)
- 炭疽菌芽胞 (Purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Orange circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light blue circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light orange circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light blue circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light green circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light purple circle)
- 炭疽菌芽胞 (Light light orange circle)

72

米国・炭疽菌郵送テロ事件 第一報@フロリダ

対策(ヒト)

- 10/8より職場の1,114人を対象に抗菌薬予防投与を勧告。
- 12/22からワクチンも提供(3人が受けた)
- 10/12より32人の郵便局員に実施
- 汚染後24日を過ぎたところで勧告終了。

対策(施設)

- American Media Inc.社ビル：10/7に閉鎖。
- BioONE社、MARCOR Remediation社による除染(二酸化塩素ガス Chlorine dioxide)
- 2007年2月：再開許可

73

米国・炭疽菌郵送テロ事件 第一報@フロリダ

74

頭の体操②

A国で爆弾テロが発生し、国際テロリストグループが犯行声明。日本を名指してテロを予告。国内では警戒レベルを上げて対応中。

医局で「封筒を空けたら白い粉！」

- まずやるべきことは？準備すべきモノは？

75

米国・炭疽菌郵送テロ事件 患者の発生状況

76

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

2001年10月15日 @ハート上院事務所ビル ダシュレ(Tom Daschle)上院議員事務所

- 9:45 スタッフが封筒を開封、白い粉末がこぼれ落ちる
- 9:55 初動対応者(議会警衛)到着
- 10:00 危険物対応ユニット到着。隔離検査を実施
- 10:15 迅速検査で炭疽菌を確定
- 10:30 換気システムを停止。二層目の迅速検査も開始。議会医務室(Office of the Attending Physician)が鼻拭きスワブ採取と予防投与用抗菌薬(3日分)の配布を開始。
- 10:40 6階スタッフを9階へ移動(その後5階へ)。サンプル採取を継続。
- 15:00 スタッフの帰宅を許可

77

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

@ハート上院事務所ビル ダシュレ(Tom Daschle)上院議員事務所

78

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

@ハート上院事務所ビル ダシュレ(Tom Daschle)上院議員事務所

- ハート上院事務所ビルでの鼻拭きスワブ陽性者：28/442
- 陽性者は5.6階に限られた
- 閉封した部屋に立ち入った者は全員陽性
- 初動対応者も全員陽性
- 他フロアへの影響はほぼなし >>換気システムによる影響は限定的

鼻拭きスワブ陽性者27名の中の内訳

5階	7/10	0/15
6階	7/12	2/15
7階	7/14	7/25
8階	7/12	0/12
10階	7/12	0/12

79

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

上院議員事務所での対応の教訓

- 非常に稀なケース、原因の機会や対象が明らか
- 炭疽菌芽胞の検出された封筒を封鎖してしまっただけの場合の教訓：
 - 疑わしい封筒等の検出への対応
 - 防護具(中核)の使用
 - 炭疽菌芽胞の迅速な検出
 - 換気システムの遮断
 - 迅速な避難
 - 迅速な抗菌薬予防投与、ワクチン接種
 - 疫学ツールによる曝露範囲や閉鎖のリスク評価
 - 鼻拭き培養と環境サンプル
 - フロアプラン、建物の敷地
 - 退出から到着に至る封筒の発出地の追跡

80

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

政府関連ビルの除染

- 封筒に含まれていた炭疽菌芽胞：2g(1000億~1兆個の芽胞)
- 26の政府ビルを調査。7棟で空気中を検出。除染。
- 除染は、合同保安委員会(CS) Control Police Board(合同保安環境保護隊(CEPA)、緊急警備隊(FEIM)、CDC、沿岸警備隊、陸軍省)が関与。
- 2001年10月20日~11月13日：汚染範囲を決定。その後、除染を実施。
- 当初は1棟まで除染することが検討されていたが、汚染範囲のみ行うことになった。
- 2002年1月末に完了(11月のみ2002年9月)
- 「培養しても芽胞の発芽が見られない」を一つの基準とする
- 除染剤：二酸化塩素ガス(chlorine dioxide)を主に使用。
- 重要物品：持ち出してエチレンオキサイドガスで滅菌
- 郵便物等：持ち出して二酸化塩素ガスや放射線照射を実施
- 除染費用：2700万ドル(環境保護隊：EPAが支出)

81

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

政府関連ビルの除染

- ・ 混乱
- ・ 炭疽菌が検出されているのに閉鎖されていないビルも
- ・ ハート上院事務所では10/15に発見されたのに、閉鎖は10/17
- ・ 閉鎖しても11月上旬には再開したり、
- ・ 除染の目安
- ・ 「培養しても芽胞の発育が見られない」…根拠は??
- ・ CDCとEPAによる「専門家による総合的判断」へ

GAO Report 2002
"Responding Public Facilities" ABC, 2002

82

米国・炭疽菌郵送テロ事件 ワシントンDCでの対応

施設再開に向けて

- ・ 一度地面等に落ちた芽胞が再度舞い上がる
(再エアロゾル化) リスクは?
- ・ 過去の箇々のデータでは「リスクは低い」との認識
- ・ 上院議員のオフィスで除染前(事件後約1ヶ月)に実験
- ・ 活動下で芽胞検出量が増加(特に0.95-3.5µm)
- ・ 除染作業者は注意が必要。

Secondary Aerosolization of Viable *B. anthracis* Spores in a Contaminated US Senate Office
JAMA, 2002

83

国内での炭疽対応手順

「炭疽菌の芽胞は、環境汚染の中心として、炭疽菌の増殖を促す。その芽胞は乾燥すると、空気中に浮遊し、吸入、経口、経皮に感染する。必要に応じて、芽胞の検出や除去を行うことが必要である。芽胞の検出や除去は、専門家の指導の下で行うべきである。」

「炭疽菌の芽胞は、その芽胞の検出や除去を行うことが必要である。芽胞の検出や除去は、専門家の指導の下で行うべきである。」

84

米国炭疽菌郵送テロ事件 炭疽菌芽胞粉末の性状

- ・ 大きさ (Mass median diameter): 22~38µm
- ・ 荷電
- ・ 遺伝子改変の痕跡なし
- ・ 抗生剤、ワクチンへの抵抗性なし
- ・ エアロゾル化促進剤を含まない
- ・ 異常に高い濃度
(4.6×10^7 ~ 1.1×10^8 /gram)
- ・ (2通目は) 非常に高純度

攻撃用兵器レベルではない

作成には高度な技術を要する
ワクチン開発等
バイオディフェンス研究に
使用されるレベル

U.S. DoJ. Amersham Investigative Summary, 2010

85

米国炭疽菌郵送テロ事件 炭疽菌芽胞粉末の性状

11名中
肺炭疽 2 (18%)
皮膚炭疽 9 (82%)

8名中
肺炭疽 7 (88%)
皮膚炭疽 1 (12%)
(1名は呼吸器と皮膚に同時感染)

生物テロでは、流行中
疫学的性状が同一とは限らない

Emerg Inf Dis, 2002

86

米国・炭疽菌郵送テロ事件 新たに認識されたこと

封書を開封していない人からも発症者

- ・ 未開封でも芽胞は漏れる
- ・ 郵便局でのエアロゾル化
- ・ 封書筒の汚染?

Emerg Inf Dis, 2002

87

米国・炭疽菌郵送テロ事件からの 頭の体操③

M系メッセでイベント中、ドローンが会場内に白い粉を撒き散らす。

通報を受けた警察はどうする?
誰がどのような装備で出動?
会場で何をやる?
会場内の客への対処?

炭疽菌テロ予告
ありの場合・なしの場合

88

炭疽菌対策のステップ

- ・ 基本的な個人防護装備
- ・ 迅速な検知体制
- ・ 被曝者の検査体制
- ・ 抗生剤の迅速配布体制
 - ・ 未承認使用の柔軟な運用
 - ・ 配布方法の柔軟な運用 (例: PGD)
- ・ 拡大可能な集中治療体制
- ・ ワクチンの確保、承認、供給体制
 - ・ 限られた少数人を守るための方策として

89

天然痘

- ・ オルソポックスウイルスの一種の天然痘 (痘そう) ウイルス (Variola virus) による感染症
- ・ 1980年にWHOが根絶宣言
 - ・ 自然感染は無い
 - ・ もし患者がいたとすれば…?!
- ・ 人類の大半が免疫を失いつつある
 - ・ もし再流行すれば…?!

90

天然痘

感染経路

- ・ ヒトからヒトへの飛沫感染
 - ・ 気道粘膜に感染、気道周囲のリンパ節より体内へ
- ・ 患者の体液や汚染された寝具・衣類からの接触感染も
- ・ 密閉空間における空気感染による伝播事例も
- ・ 潜伏期間 7~17日（平均10~14日）
- ・ 感染性があるのは症状があるときのみ
- ・ 発疹初期に最も感染力が強い

91

天然痘

症状

- ・ 発熱性の前駆症状 + 特徴的な発疹

92

天然痘

症状

- ・ 発熱性の前駆症状 + 特徴的な発疹

・ 固くしっかりとって深部に達する皮疹
 ・ しばしば中心隆高を認める。
 ・ 体幹部より顔面や四肢末梢側に優位
 ・ 発疹は全て同一ステージ

水痘との鑑別

WHO

93

天然痘

診断

- ・ 実験室診断
 - ・ 血液、発疹の塗抹標本、水疱液・膿疱液、痂皮、血清を利用し、PCR、抗原検出蛍光抗体法、電子顕微鏡によるウイルス粒子の検出・同定
 - ・ 実験室診断は国立感染症研究所で実施
 - ・ 臨床検体は保健所を通じて、医療機関から自治体担当者が国立感染症研究所へ

治療

- ・ 対症療法
 - ・ 水分補給、鎮痛剤・解熱剤の投与、皮膚病変の二次感染予防

94

天然痘

予防

- ・ ワクチンが極めて有効（国家備蓄）
- ・ 二回接種
- ・ ウイルスへの曝露後4日以内に接種すれば、軽症化または発症予防効果も期待される
 → 感染者が発見された場合には、家族等接触者にワクチンを実施する「リングワクチン」を速やかに実施。

天然痘対応指針第5版
<http://www.mhlw.go.jp/kyokyo/ji-ten/2004/0514-1/>

95

生物テロ対策のステップ

96

生物テロ対策のステップ①

- ・ 生物テロ対策は日々の積み重ね
 - ・ 感染症が疑われるが病原体不明症例への対応
 - ・ 臨床的リスク評価 + 公衆衛生的なリスク評価
- ・ 基本的な感染対策の徹底
 - ・ 手洗い・標準予防策 + α、動線分離等
- ・ 行政との迅速かつ円滑な連携
 - ・ 気軽に相談できる関係か？

➡ “Covert Attack（秘匿的テロ）”の早期検知・早期対応開始

97

生物テロ対策のステップ②

- ・ 日々の積み重ねでは対応できないもの
 - ・ 非常に稀な疾患への対応
 - ・ 天然痘テロ対策 → ワクチン備蓄・接種準備
 - ・ 稀な疾患に対する知見 → バイオテロ対応HP
 - ・ 非常に稀なシナリオへの対応
 - ・ 白い粉（炭疽菌）等によるOvert Attack（明示的テロ）
 - ・ エアロゾル等による大量曝露者への対応
- ・ 医療・公衆衛生機関以外の機関との連携

98

医療機関に期待する生物テロ対策

99

医療機関に期待する生物テロ対策

- 秘匿的生物テロの早期発見
 - 感染症が疑われるが病原体不明症例への対応
 - 臨床的リスク評価+公衆衛生的リスク評価
 - 行政との迅速かつ円滑な連携（早めの第一歩を）
 - 基本的な感染対策の徹底（指定医療機関だけでなく）
 - 手洗い・標準予防策+α、動線分離等
- 発生時
 - 天然痘デロ→ワクチン接種
 - 多数の患者の来院
 - 業務継続

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2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部・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。

令和3年4月8日

厚生労働大臣

殿

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 藤井 輝夫



次の職員の令和2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連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・ 助教

(氏名・フリガナ) 安達 英輔 ・ アダチ エイスケ

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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

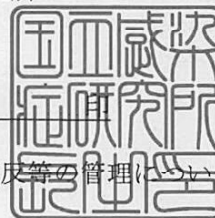
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13日

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2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、
バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症危機管理研究センター・センター長
(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3年4月13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



次の職員の令和2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・センター長
(氏名・フリガナ) 鈴木 基 (スズキ モトイ)

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 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 隆字



次の職員の令和2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等, バイオテロ病原体への検査対応, 公衆衛生との関連のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部・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: 組換え DNA 実験の指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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 隆字



次の職員の令和2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部・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:)

令和3年4月13日

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2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連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) 前田 健 ・ マエダ ケン

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 隆字



次の職員の令和2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 バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等、バイオテロ病原体への検査対応、公衆衛生との関連のあり方に関する研究
3. 研究者名 (所属部・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 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。