

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3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4(2022)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 | 3 |
| 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 | 8 |
| 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 | 10 |
| 安達英輔 | |
| 3. 総括・国際連携 | 12 |
| 齋藤智也 | |
| 4. バイオテロ検知のための疫学的アプローチ | 14 |
| 鈴木基 | |
| 5. ウイルス性出血熱の診断法の充実化 | 15 |
| 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 | 18 |
| 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 | 21 |
| 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 | 27 |
| 吉河智城 | |
| 9. 別添(米国における2021年類鼻疽事案の検討) | 31 |

| | |
|---------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 40 |
|---------------------|----|

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WHOによるScientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens(SAGO)の委員として、SARS-CoV-2の起源やそれを調べるための調査研究のあり方に関する会議への出席などの活動が実施された。本研究班の活動を通じ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、本研究班で開設されているホームページの充実(OVID-19に関する簡単な項目の追加と、メリオイドーシス(鼻疽菌・類鼻疽菌)のアロマスプレーを介した米国の事例などによる注意喚起)などの活動を通して、2021年に東京等で開催された東京オリンピックに開催の安全に貢献した。

オリンピック・パラリンピック東京大会期間中に、疑似症サーベイランスが強化された。米国疾病予防管理センターが提唱するサーベイランス評価の手法を参考に、定量的な手法と定性的な手法をあわせた方法で大会の前後と大会中の期間を対象に疑似症サーベイランスシステムの効果を評価した。感染性のあるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスを用いた中和抗体測定法を開発した。米国で発生した類鼻疽の流行事例を調査研究した。LC16m8を土台としたSARS-CoV-2ワクチン(COVID-19ワクチン)開発に関する研究を継続した。その有効性が確認された。また、LC16m8を土台とした狂犬病ワクチン開発研究も継続された。さらにLC16m8の品質保証管理目的の新規検査法の開発研究も継続された。

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んでいる。現在ロシアが
ウクライナに軍事的侵攻が国際社会の安全性を不
安定化させ、生物・化学兵器の使用についても危惧
されている。日本では2021年に東京オリンピされて
いる。今後のバイオテロ対策に資する活動基盤を整
備する

B. 研究方法

1) 高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)研究

【LC16m8の品質評価法開発のための研究】

LC16m8株は41℃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。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特異抗体を作製し、その品質評価における
有用性を評価した。

【LC16m8を土台とした高病原性ウイルス感染症
に対するワクチン開発】

① 狂犬病ワクチン開発

昨年度までに街上毒である狂犬病ウイルス (ToyoHashi 株) の G 蛋白質遺伝子を組み替えた狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスの中間体まで作製できた。その中間体は狂犬病ウイルスの G 蛋白質のみではなく、レポートとして mCherry を保有しているため、レポート遺伝子を除去する作業を実施した。その後、プラーク純化法により精製し、P1 の狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスを作製した。

② COVID-19 ワクチン開発

昨年度までに作製した SARS-CoV-2 WK-521 株の S、S1、S2 遺伝子をコードする組換え m8 (m8-S_full, m8-S1, m8-S2) の *in vitro* に於ける感染細胞での遺伝子発現をウェスタンブロットニングにより確認した。これらの組換え m8 と、対照として野生型の m8 1×10^6 PFU/100ul をシリアンハムスターに 2 週間間隔で 2 回皮内接種した。最終免疫より 2 週間後に SARS-CoV-2 WK-521 株 1×10^3 TCID50/80ul を経鼻接種によりチャレンジした。その 4 日後にハムスターを安楽死処置し、肺、血清を採取した。肺乳剤中に含まれる SARS-CoV-2 の量を TCID50 法にて求めると共に、血清中の SARS-CoV-2 WK-521 株に対する 100% 中和抗体価についてもバイオアッセイにより決定した。

ワクチン開発のために作出された SARS-CoV-2 と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、SARS-CoV-2 を経鼻接種されたシリアンハムスターの肺組織について病理組織学的に検索を行った。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良、維持

ウイルス・クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの Bagdad 株 (アジア 1 型)、Kosova Hoti 株 (ヨーロッパ 1 型)、IbAr10200 株 (アフリカ 3 型)、UK 株 (アジア 1 型) を VeroE6 細胞で増殖させ、ウイルスカ価はウサギ抗 NP 抗体を用い FFU/mL で算出した。

3) 国際連携強化

バイオテロ対策関連国際会議への出席: 2021 年 11 月 3-4 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委員会 (ACVVR) に参加した。また、WHO が、今後バイオセキュリティ上重要な病原体となる SARS-CoV-2 を含む新興ウイルス感染症の病原体の起源に関する調査研究のあり方を議論する委員会 (Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO)) の委員会委員の公募に、研究代表者である西條が応募し、選考された。

さらに、東京オリパラ開催時において、東京都の依頼により対策本部感染症対策アドバイザー (東京 2020 大会開催に伴う都市オペレーションセンタ

ー医療統括責任者へのアドバイザー) を担当した。

- 4) 感染症情報、疫学の調査手法の改良と開発
米国疾病予防管理センターが提唱するサーベイランス評価の手法を参考に、定量的な手法と定性的な手法をあわせた方法で疑似症サーベイランスシステムを、疑似症サーベイランスデータ、疑似症サーベイランスに関連する資料、症例 (事例) を報告した自治体、病院関係者からの聞き取った情報に基づいて評価した。
- 5) バイオテロ対策の強化に関する研究
米国 CDC 及び厚労省の HP を中心に関係文書、関連記事、文献等を渉猟し、米国類鼻疽事案について基本情報を収集し、それらを基にして日本における類鼻疽のリスクを検討し、類鼻疽の原因菌 *B. pseudomallei* を利用したバイオテロについても考察した。
- 6) 情報提供 (ホームページ) 関連活動
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】

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 の品質評価法開発のための研究】
昨年度まで作製できた LC16m8、LC16mO 及び MSP の B5R 共通抗原 (Ag1、Ag2-1、Ag2-2) 及び LC16mO 及び MSP の B5R 特異的抗原 (Ag3) を用いて、本年度はそれぞれの抗原に対するウサギ由来抗血清が作製できた。Ag1、Ag2-1 に対するウサギ抗血清は LC16m8、LC16mO 及び MSP の B5R を特異的に認識でき、それぞれのウイルス感染細胞においても特異的に検出できた。また、Ag3 に対するウサギ抗血清は LC16mO 及び MSP の B5R 及びそれらのウイルスの感染細胞のみを特異的に認識できた。そのため、これらの抗体を用いて、flow cytometry や蛍光抗体法により、ウイルスレベルでの MSP を検出できることが示唆された。

【LC16m8 を土台とした高病原性ウイルス感染症に対するワクチン開発】

① LC16m8 を土台とした狂犬病ウイルスワクチン開発

昨年度までプラーク純化した中間体組換えワクシニアウイルスが作製できた。本年度は、その中間体

組換えウイルスから 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 蛋白が発現している組換えワクシニアウイルスを選別した。このようなプラーク純化を 3 回繰り返し、最終的な狂犬病ウイルス G 蛋白発現組換え LC16m8 を作製した。こちらの組換えウイルスを RK13 細胞を撒いた 96 well のマイクロプレートに感染させ、蛍光抗体法により確認した結果、CPE が確認される細胞はすべて狂犬病ウイルス G 蛋白質に対する抗体に陽性を示し、mCherry は陰性を示した。このウイルスを P1 としてシードウイルスとした。

② LC16m8 を土台とした COVID-19 ワクチン開発

予め m8-S_full、m8-S1、m8-S2、そして対照として m8 を免疫したハムスターに SARS-CoV-2 をチャレンジした後 4 日間の体重推移と、4 日目の肺中のウイルス量、及び血中の中和抗体価を調べた。対照群である m8 と比較して m8-S_full、m8-S1、m8-S2 は体重の減少が緩やかであった。感染 4 日後の肺中のウイルス量は m8 を免疫しておいた群と比較して m8-S_full、m8-S1、m8-S2 を免疫した群は有意にウイルス量が減少した。特に m8-S_full 免疫群は 5 匹中 2 匹でウイルス量が検出限界以下となっており、そのワクチン効果は m8-S1、m8-S2 を大きく上回った。血中の中和抗体価は肺中のウイルス量が最も少なかった m8-S_full が最も高かった。

非免疫群において接種 4 日目の肺に SARS-CoV-2 の増殖を伴う種々の段階の急性肺炎所見が認められた。病変は細気管支～肺胞野を中心に形成され、炎症反応が比較的弱い部分においてウイルス抗原陽性細胞が多数認められた。また、炎症が比較的強い部分ではリンパ球、マクロファージ、好中球を混じり、出血を伴った。S1 および S2 免疫群では、非免疫群よりやや激しい炎症反応を伴う急性肺炎所見が認められた。好中球、リンパ球、マクロファージを混じり、出血を伴う炎症巣においてウイルス抗原陽性細胞が観察された。スパイク全長免疫群では、リンパ球の浸潤を伴った細気管支腔内の脱落上皮にウイルス抗原を認めるのみで、肺胞野において急性肺炎を示唆する所見はなかった。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良、維持

クリミア・コンゴ出血熱ウイルス 4 株に対して作製したマウス抗血清(1 株あたり 3 匹分)それぞれに

ついて、ウイルス 4 株に対する中和抗体価を算出した。抗血清作製時に用いたウイルス株で測定した中和抗体価が必ずしも最も中和抗体価が高いわけではなく、どの抗血清も UK 株での中和抗体価が最も高かった。

3) 国際連携強化

バイオテロ対策関連国際会議への出席:2021 年 11 月 3-4 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)に出席し、痘瘡ワクチン備蓄や痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロ対策のための研究のあり方に関する情報を収集した。また、SAGO の会議に出席し、SARS-CoV-2 を含む新興ウイルス感染症の病原体の起源に関する調査研究のあり方を議論に参画した。

4) 感染症情報、疫学の調査手法の改良と開発

東京オリンピック・パラリンピックが開催された 2021 年 7 月 1 日から同年 9 月 19 日対象期間中に 1 件の事例が報告された。尚、同期間に 3310 件のゼロ報告がなされた。

5) バイオテロ対策の強化に関する研究

今般発生した米国の 2 事案に関しては、どちらも輸入製品あるいは輸入観賞魚からの感染であり、幸い症例数も感染拡大も限定的であり、短期間で終息した。

6) 情報提供(ホームページ)関連活動

COVID-19に関する簡単な項目の追加と、メリオイドシス(鼻疽菌・類鼻疽菌)のアロマスプレーを介した米国の事例などによる注意喚起を追加した。

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っただけ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な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 ワクチンが開発された。動物モデルでそのワクチン候補品の有効性が示唆された。

2021 年度には東京等で東京オリンピック・パラリンピックが開催された。本研究班としてもバイオテロに備えて疫学調査、検査への支援体制の整備、東京都の依頼により対策本部感染症対策アドバイザー(東京 2020 大会開催に伴う都市オペレーションセンター医療統括責任者へのアドバイザー)を担当するなどして、東京オリンピック・パラリンピックの安全対策に貢献した。これらの経験や基盤は、今後日本で開催されるであろう大規模マスコギャザリングの安全にも貢献できる基盤となるものと考えられる。

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。

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(COVID-19 ワクチン、狂犬病ワクチン)が作製された。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) Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kinoshita H, Sugimoto S, Yoshikawa T, Kurosu T, Takamatsu Y, Shimojima M, Toda S, Hamada Y, Fujisawa N, Sugimoto T, Saijo M. Development of an RT-LAMP Assay for the Rapid Detection of SFTS Virus. *Viruses*. 2021 Apr 16;13(4):693. doi: 10.3390/v13040693.
- 2) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kawahara

M, Kitaura S, Yoshikawa T, Fukushi S, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Favipiravir treatment prolongs the survival in a lethal mouse model intracerebrally inoculated with Jamestown Canyon virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 2;15(7):e0009553. doi:10.1371/journal.pntd.0009553.

- 3) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. *J Travel Med*. 2021 Dec 29;28(8):taab151. doi: 10.1093/jtm/taab151. PMID: 34542626.
- 4) Inagaki T, Taniguchi S, Kawai Y, Maeki T, Nakayama E, Tajima S, Takeyama H, Lim CK, Saijo M. Leu-to-Phe substitution at prM₁₄₆ decreases the growth ability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. *Sci Rep*. 2021 Oct 4;11(1):19635. doi: 10.1038/s41598-021-99086-2.
- 5) Oshima H, Okumura H, Maeda K, Ishijima K, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Saijo M. A Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected from a Sick Dog with SFTS Virus Infection. *Jpn J Infect Dis*. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.796, 2022
- 6) Taniguchi S, Inagaki T, Tajima S, Suzuki T, Yoshikawa T, Fukushi S, Park ES, Fujii H, Morikawa S, Tani H, Nakayama E, Maeki T, Shimojima M, Lim CK, Saijo M. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. *J Virol*. 13;96(7):e0004922. doi:10.1128/jvi.00049-22, 2022
- 7) Saijo M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, a viral hemorrhagic fever, endemic to Japan: achievements and directions to the future in the scientific and medical research. *Jpn J Infect Dis*. doi:10.7883/yoken.JJID.2021.851, 2022
- 8) Adachi E, Nagai E, Saito M, Isobe M, Konuma T, Koga M, Tsutsumi T, Nannya Y, Yotsuyanagi H. Anti-spike protein antibody titer

at the time of breakthrough infection of SARS-CoV-2 omicron. J Infect Chemother. S1341-321X(22)00100-32022, 2022

- 9) Adachi E, Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Transient depletion of T cells during COVID-19 and seasonal influenza in people living with HIV. J Med Virol. 94(5):1789-1791. 2022
- 10) Yoshikawa T. Third-generation smallpox vaccine strain-based recombinant vaccines for viral hemorrhagic fevers. Vaccine. 39(41):6174-81, 2021
- 11) Yoshikawa T. Vaccine Development for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Viruses. 13:627 (doi:10.3390/v13040627), 2021

2. 学会発表

- 1) 西條政幸. 新規ウイルス感染症, 重症熱性血小板減少症候群(SFTS), の日本国内流行の発見から特異的治療・ワクチン開発まで. 第 90 回日本寄生虫学会, 第 32 回日本臨床寄生虫学会合同大会, 奈良(2021. 4)
- 2) 西條政幸. 蚊媒介感染症. 第95回日本感染症学会学術講演会. 東京(2021. 4)
- 3) 西條政幸. COVID-19とSARS-CoV-2. 第20回みちのくウイルス塾, 仙台(2021. 6)
- 4) 西條政幸. COVID-19 のウイルス学・感染症学的特徴と治療、予防、対策. 第45回北海道救急医学学会, 札幌(2021.10)
- 5) 安達英輔、池内和彦、齊藤誠、古賀道子、堤武也、四柳宏 COVID-19患者のCD4+T細胞及びCD8+T細胞数の変化 第71回日本感染症学会東日本地方学術集会, 東京(2021.10)
- 6) 安達英輔、池内和彦、齊藤誠、古賀道子、堤武也、四柳宏 季節性インフルエンザ感染症, 及びCOVID-19罹患に伴うT細胞サブセットの変化 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京(2021.11)
- 7) Mendoza MV, Park E, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Harada M, Morikawa S, Saijo, M Maeda K. Differentiation of live attenuated vaccine from the other orthopoxviruses. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2021.11)

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3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

分担研究課題名 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
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が、その研究活動全般を統括した。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WHOによるScientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens(SAGO)の委員として、SARS-CoV-2の起源やそれを調べるための調査研究のあり方に関する会議に委員として出席した。東京オリパラ開催時において、東京都の依頼により対策本部感染症対策アドバイザー(東京2020大会開催に伴う都市オペレーションセンター医療統括責任者へのアドバイザー)を担当した。2021年に東京等で開催された東京オリンピックに開催の安全に貢献した。

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) 統括: 本研究班の取りまとめ、統括を担当した。
- 2) 東京オリンピック・パラリンピックの安全開催への貢献: 2021年に開催された東京オリンピック・パラリンピックの安全開催に貢献した。
- 3) 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: 2021年11月3-4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)に出席した。また、Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens(SAGO)の委員として、SARS-CoV-2の起源やそれを調べるための調査研究のあり方に関する会議に委員として出席した。

【倫理面への配慮】

該当なし

C. 研究結果

国際的連携: 2020年11月3-4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が本コミ

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。本研究代表者である西條は、WHOが立ち上げたScientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens(SAGO)の諮問委員会委員の公募に対して応募した。その結果、2021年11月にSAGO委員に正式に選出された。その後、SARS-CoV-2の起源やそれを調べるための調査研究のあり方に関する会議に出席し、新興感染症の病原体を調査研究する手法や考え方について話し合った。

東京都の依頼により対策本部感染症対策アドバイザー(東京2020大会開催に伴う都市オペレーションセンター医療統括責任者へのアドバイザー)を担当した。

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た。2022年3月にロシアがウクライナに軍事侵攻した。その紛争の中で生物・化学兵器の使用の危険性について危惧されている。バイオテロ対策は現実的に重要な課題であることが確認された。バイオテロ対策は国際的な連携の中で実施されるものと考えられる。その目的のため、WHOはACVVRを開催し、G7+メキシコがGlobal Security Health Action Group(GHSAG)-Laboratory Network(GHSAG-LN)を開催している。今後もこのようなバイオテロ対策に関連する国際的活動に日本も参加するべきであると考えられる。

高度弱毒化痘瘡ワクチン LC16m8 は、世界に二つしかない第Ⅲ世代の痘瘡ワクチンである。痘瘡が根絶されて 40 年超が経過した。痘瘡ワクチン接種が世界全体でなされなくなってからも 40 年以上の時間が経過した。痘瘡やそれに類似する感染症(ヒトサル痘やヒトにおける牛痘ウイルス感染症)患者の発生が多くなりつつある。痘瘡だけでなくこれらの感染症に対し LC16m8 は有効であり、LC16m8 の国際的重要性は高まるばかりである。本研究班以外で LC16m8 に関する研究はなされていない。日本で開発された痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究は、これからも継続されるべきである。

E. 結論

バイオテロ対策に関連する本研究班の活動を統括した。WHO が主催する ACVVR や SAGO に参加した。今後もバイオテロ対策に資するための研究や組織が必要である。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kinoshita H, Sugimoto S, Yoshikawa T, Kurosu T, Takamatsu Y, Shimojima M, Toda S, Hamada Y, Fujisawa N, Sugimoto T, Saijo M. Development of an RT-LAMP Assay for the Rapid Detection of SFTS Virus. *Viruses*. 2021 Apr 16;13(4):693. doi: 10.3390/v13040693.
- 2) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kawahara M, Kitaura S, Yoshikawa T, Fukushi S, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Favipiravir treatment prolongs the survival in a lethal mouse model intracerebrally inoculated with Jamestown Canyon virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 2;15(7):e0009553. doi:10.1371/journal.pntd.0009553.
- 3) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. *J Travel Med*. 2021 Dec 29;28(8):taab151. doi: 10.1093/jtm/taab151. PMID: 34542626.
- 4) Inagaki T, Taniguchi S, Kawai Y, Maeki T,

Nakayama E, Tajima S, Takeyama H, Lim CK, Saijo M. Leu-to-Phe substitution at prM¹⁴⁶ decreases the growth ability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. *Sci Rep*. 2021 Oct 4;11(1):19635. doi: 10.1038/s41598-021-99086-2.

- 5) Oshima H, Okumura H, Maeda K, Ishijima K, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Saijo M. A Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected from a Sick Dog with SFTS Virus Infection. *Jpn J Infect Dis*. 2022 Feb 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.796.
- 6) Taniguchi S, Inagaki T, Tajima S, Suzuki T, Yoshikawa T, Fukushi S, Park ES, Fujii H, Morikawa S, Tani H, Nakayama E, Maeki T, Shimojima M, Lim CK, Saijo M. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. *J Virol*. 2022 Apr 13;96(7):e0004922. doi:10.1128/jvi.00049-22.
- 7) Saijo M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, a viral hemorrhagic fever, endemic to Japan: achievements and directions to the future in the scientific and medical research. *Jpn J Infect Dis*. 2022 Mar 31. doi:10.7883/yoken.JJID.2021.851.

2. 学会発表

- 1) 西條政幸. 新規ウイルス感染症, 重症熱性血小板減少症候群(SFTS), の日本国内流行の発見から特異的治療・ワクチン開発まで. 第 90 回日本寄生虫学会, 第 32 回日本臨床寄生虫学会合同大会, 奈良(2021.4)
- 2) 西條政幸. 蚊媒介感染症. 第 95 回日本感染症学会学術講演会. 東京(2021 年 4 月)
- 3) 西條政幸. COVID-19 と SARS-CoV-2. 第 20 回みちのくウイルス塾, 仙台(2021.6)
- 4) 西條政幸. COVID-19 のウイルス学・感染症学的特徴と治療、予防、対策. 第 45 回北海道救急医学学会, 札幌(2021.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

分担研究課題名 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
研究分担者 安達英輔

研究要旨: COVID-19 に関する簡単な項目の追加と、メリオイドーシス(鼻疽菌・類鼻疽菌)のアロマスプレーを介した米国の事例などによる注意喚起を追加した。ホームページ更新のアクセス数については昨年度より減少している月もあったが、一昨年度、COVID-19 の影響で大きくアクセス数を伸ばしており、その反動による減少と考えている。全体としては COVID-19 流行以前からは増加している。

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2021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った。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を目的とする。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

COVID-19 に関する簡単な項目の追加と、メリオイドーシス(鼻疽菌・類鼻疽菌)のアロマスプレーを介した米国の事例などによる注意喚起を追加した。

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減少している月もあった。一昨年度、COVID-19 の影響で大きくアクセス数を伸ばしており、その反動による減少と考えている。COVID-19 流行以前からは増加している。

E. 結論

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年は東京オリンピックが開催されるなどバイオテロ対策にとって重要なイベントが多く、ホームページのアクセス数からも重要性が認識された。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) Adachi E, Nagai, E Saito M, Isobe M, Konuma T, Koga M, Tsutsumi T, Nannya Y, Yotsuyanagi H, Anti-spike protein antibody titer at the time of breakthrough infection of SARS-CoV-2 omicron. 2022 J Infect Chemother. S1341-321X(22)00100-32022, 2022
- 2) Adachi E, Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Transient depletion of T cells during COVID-19 and seasonal influenza in people living with HIV. J Med Virol 2022 May;94(5):1789-1791

2. 学会発表

- 1) 安達英輔、池内和彦、齊藤誠、古賀道子、堤武也、四柳宏 COVID-19 患者の CD4+T 細胞及び CD8+T 細胞数の変化 第 71 回日本感染症学会東日本地方学術集会, 東京(2021.10)
- 2) 安達英輔、池内和彦、齊藤誠、古賀道子、堤武也、四柳宏 季節性インフルエンザ感染症、及び COVID-19 罹患に伴う T 細胞サブセットの変化 第 35 回日本エイズ学会学術集会, 東京(2021.11)

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

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
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。シナリオを用いた演習・訓練は、関係機関とのネットワークの維持・連携を強化することは、将来の公衆衛生組織にとって必要不可欠である。

本年度は、米国で CDC のカテゴリーB 病原体に属する類鼻疽 *B.pseudomallei* の感染事案が発生した。幸い、輸入品や輸入観賞魚からの限定的な感染であり、米国内の数人の症例で終息したが、人為的な理由とは考えられていないが、バイオテロに使われるリスクが想定されるカテゴリーB 病原体による物品の汚染による広域事例でもあった。そのため、本報告では、米国における当該事案を受け、日本における類鼻疽のリスクについて考察し、バイオテロの想定において留意すべき事項を検討した。

協力研究者

北山明子 感染症危機管理研究センター第5室長

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、マスコギャ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。令和3年度は、米国で CDC のカテゴリーB 病原体に属する類鼻疽 *B.pseudomallei* の感染事案が発生したことから、これを事例として日本における類鼻疽のリスクについて考察し、バイオテロの対応において想定・留意

すべき事項を検討した。

B. 研究方法

米国 CDC 及び厚労省の HP を中心に関係文書、関連記事、文献等を渉猟し、米国類鼻疽事案について基本情報を収集し、それらを基にして日本における類鼻疽のリスクを検討し、類鼻疽の原因菌 *B.pseudomallei* を利用したバイオテロについても考察した。

【倫理面への配慮】

該当しない

C. 研究結果[別紙(米国における2021年類鼻疽事案の検討)参照]

今般発生した米国の2事案に関しては、どちらも輸入製品あるいは輸入観賞魚からの感染であり、幸い症例数も感染拡大も限定的であり、短期間で終息した。本事例の詳細は別添にまとめた。

D. 考察

【類鼻疽の日本における今後のリスク】

類鼻疽は国内環境からの感染リスクはないと考えられる。しかし、海外渡航者が国内に持ち込む例は過去にあったことから、今後も渡航者や帰国者による輸入症例の可能性はある。また、今般の米国の例のような類鼻疽の流行国からの輸入製品や輸入観賞動植物からの感染の危険性が今回新たに認識された。

さらに重要なことは、今般の米国の輸入製品の事案では、故意ではなかったが、原因菌が輸入製品のスプレーボトルに混入しており、それが米国内で特定の地域や人を選ぶことなく行き渡り、日常にお

いてそれを噴霧したことにより経気道感染が生起していることである。つまり、悪意のある者が、致死性の高い感染症の原因菌を持ち運ぶことができ、さらにそれを標的となる対象者、あるいは不特定多数の人々が日常生活の中で使用する(噴霧することにより、感染させることが可能であることを示している。この観点から、生物兵器として実際に利用された事例はないが、*B. pseudomallei* のポテンシャルを認識し、対応計画を検討しておく必要がある。

E. 結論

【日本における類鼻疽のバイオテロを想定する際の留意事項】

1) 専門の医療・研究機関との情報共有

日本には現在まで原因菌 *B. pseudomallei* が存在しないことから、国内で発見・発生した症例は全てが海外からの持ち込み感染であった。よって、症例を普段から診察・診療している、あるいは類鼻疽を意識して医療行為を実施している医療機関はほぼないと考えられる。さらに、類鼻疽の症状は様々であることから一定せず、上述したように症例に関する経験値が乏しいために他疾患との誤診を招く可能性がある。従って、少しでも類鼻疽が疑われる場合は、情報共有も含めて、国立感染症などの専門の医療・研究機関へ問い合わせることが重要である。

2) 積極的な検査及び関係機関との連携

米国の事案のように、輸入製品や輸入観賞動物から感染が生起していることを考慮すると、日常の生活環境において容易に感染し、かつ、予防が困難である。従って、患者に流行地域へ

の渡航歴がないうえに類鼻疽が疑われる場合は、迅速に検査を実施することが必要である。さらに、確定診断となった場合は、医療・研究機関だけでなく、警察や消防などの行政執行機関との情報共有・連携が重要となる。

3) 訓練・演習による実地的確認

類鼻疽のような症例の経験値が乏しく、病原体から容易に感染し、症状が一定せず、予防が困難な感染症となれば、公衆衛生組織の対応が後手となり、対策が奏功しないということも考えられる。よって、類鼻疽菌を利用したバイオテロを想定した訓練・演習により、連絡のための組織間の連携、体制、態勢、連絡手段などの確認のための実地的訓練が必要であると思料する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

分担研究課題名: バイオテロ検知のための疫学的アプローチ オリンピック・パラリンピック東京大会におけるバイオ
テロ探知に関する疑似症サーベイランスの評価

所 属 国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究分担者 鈴木 基

研究要旨: オリンピック・パラリンピック東京大会(以下東京大会)の開催に伴い、様々な国からの訪日客が増加し、テロ行為を含め、国内に常在しない感染症が持ち込まれるおそれがあること、日本国内で流行している感染症が訪日客(選手も含む)に波及し、イベント開催中や帰国後に発症し、感染が拡大するおそれがあること等から、大会期間中に疑似症サーベイランスが強化された。米国疾病予防管理センターが提唱するサーベイランス評価の手法を参考に、定量的な手法と定性的な手法をあわせた方法で大会の前後と大会中の期間を対象に疑似症サーベイランスシステムの評価を行う。評価には Timeliness、Flexibility、Acceptability、Usefulness の 4 つの Attributes を使用する。対象期間中に 1 件の事例が報告された。尚、同期間に 3310 件のゼロ報告がなされた。今後大会期間中にサーベイランス関わった関係者への聞き取り調査と評価を進める。

研究協力者

福住宗久 国立感染症研究所 実地疫学研究センター、危機管理研究センター(併任)

小林祐介 同 感染症疫学センター、実地疫学研究センター(併任)

A. 研究目的

東京大会において疑似症サーベイランスでバイオテロが疑われる事例を含めた異常な感染症(疑い)事例が早期に探知され、適時に必要な検査と事例のリスク評価がなされかたかを評価し、今後日本で行われる国際的なマَسギャザリングにおけるバイオテロ早期探知のシステム構築に資する。

B. 研究方法

米国疾病予防管理センターが提唱するサーベイランス評価の手法を参考に、定量的な手法と定性的な手法をあわせた方法で疑似症サーベイランスシステムを評価する。

対象期間: 7月1日から9月19日

情報源: 疑似症サーベイランスデータ、疑似症サーベイランスに関連する資料、症例(事例)を報告した自治体、病院関係者からの聞き取った情報
評価には Timeliness、Flexibility、Acceptability、Usefulness の 4 つの Attributes を使用する。

【倫理面への配慮】

感染症法に基づく情報収集であり、倫理審査には該当しない

C. 研究結果

対象期間中に 1 件の事例が報告された。尚、同期間に 3310 件のゼロ報告がなされた。

D. 考察

大会期間中に 1 件の報告があった。今後大会期間中にサーベイランス関わった関係者への聞き取り調査と評価を進める。

E. 結論

大会期間中に 1 件の報告があった。今後大会期間中にサーベイランス関わった関係者への聞き取り調査と評価を進める。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

分担研究課題名: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
研究分担者 下島 昌幸

研究要旨:

バイオテロ発生時に、用いられた病原体を特定することはその後の対応をより適切にする。しかし病状回復後に病原体の遺伝子に基づき用いられた病原体を特定することは困難である。一方、回復後でも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所持したため、昨年度はこれを用いた中和抗体測定法の確立を行なった。今年度はクリミア・コンゴ出血熱ウイルスについて、7つに分類される遺伝子型が中和抗体の測定により判別が可能か検討した。陽性コントロールとして作製済みのマウス抗血清を用いた。各抗血清の中和抗体価をウイルス4株で調べたところ、抗血清作製時に用いたウイルス株で測定した中和抗体価が必ずしも最も中和抗体価が高いわけではなく、どの抗血清も UK 株での中和抗体価が最も高かった。このことは中和抗体価の測定には UK 株を用いると感度良く測定できることと、異なる遺伝子型を抗血清で区別することはできないことを意味する。UK 株は細胞変性効果が強いことから、中和抗体価測定が簡素化(迅速化)できる可能性がある。バイオテロ対応に用いられる実験室検査法の1つ(クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの中和抗体測定法)の位置づけ・精度が高まったと言える。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

黒須 剛・国立感染症研究所・主任研究官

吉河智城・国立感染症研究所・主任研究官

A. 研究目的

バイオテロ発生時に、用いられた病原体を特定することはその後の対応をより適切にする。病原体に合わせた患者の治療や被害拡大の抑制等をよりよくできることが期待されるからである。病原体の由来に関する情報にもつながり得る。しかし病状回復後に病原体の遺伝子に基づき用いられた病原体を特定することは困難である。混乱下では必ずしも適切な採材がタイミング良く行われるとは限らないからである。一方、回復後でも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、特異性の高い抗体測定法としては中和抗体測定法が知られている。バイオテロの材料として用いられうるエボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス等の病原体を国立感染症研究所は2019年に所持した。2020年度はこれら病原体がない場合には実施できなかった中和抗体の測定方法を感染性ウイルスを用いて国立感染症研究所 BSL4 実験室にて確立した。クリミア・コンゴ出血熱はアフリカからアジア西部にかけ広く

発生が認められる感染症であり、その病原体は遺伝子型で7つ(アフリカ1型—3型、ヨーロッパ1型・2型、アジア1型・2型)に分類される(図1)。これらウイルスの7つの遺伝子型が特異性の高い中和抗体測定法で区別できれば、バイオテロ対策としては病原体の由来に関する情報に繋がる可能性が高まる。2021年度は、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについて、7つに分類される遺伝子型が中和抗体の測定により判別が可能か検討した。

B. 研究方法

ウイルス・クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの Bagdad 株(アジア1型)、Kosova Hoti 株(ヨーロッパ1型)、IbAr10200 株(アフリカ3型)、UK 株(アジア1型)を VeroE6 細胞で増殖させ、ウイルスカ価はウサギ抗 NP 抗体を用い FFU/mL で算出した。マウス抗血清・各ウイルス株を ICR マウス(3匹以上/株)に約3週間間隔で3回腹腔内投与して作製した。中和抗体測定・マウス抗血清を希釈し、約100FFUのウイルスと混合し1時間37度下に置いた。その後 VeroE6 細胞に接種し1時間37度下に置いた。ウイルス液・抗血清の混合液を除き、0.5%メチルセルロースを含む培地で2-3日培養した。細胞をホルマリンで処理し、ウサギ抗 NP 抗体を用いてフォーカス数をカウントした。中和抗体価は抗

血清がない場合のフォーカス数をもとに、50%以下に減少させる抗血清の最も高い希釈倍率 (FRNT50)として用いた。

【倫理面への配慮】

該当なし

C. 研究結果

クリミア・コンゴ出血熱ウイルス4株に対して作製したマウス抗血清(1株あたり3匹分)それぞれについて、ウイルス4株に対する中和抗体価を算出した(図2)。抗血清作製時に用いたウイルス株で測定した中和抗体価が必ずしも最も中和抗体価が高いわけではなく、どの抗血清もUK株での中和抗体価が最も高かった。

D. 考察

クリミア・コンゴ出血熱ウイルスに対する抗血清がどの株に対するものであってもUK株に対する中和抗体価が最も高くなる(図2)ということは、中和抗体価の測定にはUK株を用いると感度良く測定できることを意味する。また同時に、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの異なる遺伝子型を抗血清で区別することはできないことを意味する。UK株は細胞変性効果が強いことから、中和抗体価測定が簡

素化(迅速化)できる可能性がある。

E. 結論

クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの異なる遺伝子型を抗血清で区別することはできないことが判明した。クリミア・コンゴ出血熱ウイルスに対する中和抗体価の測定にはUK株を用いると感度良く測定できることが判明した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

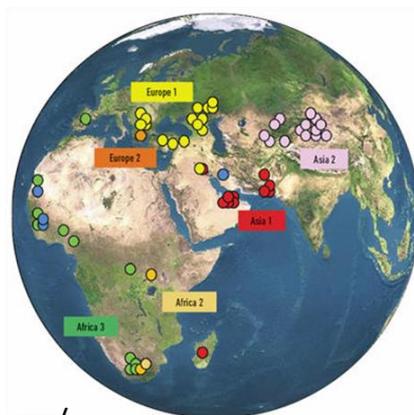
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

図表

• 中和抗体測定法の発展

– クリミア・コンゴ出血熱ウイルス

- アフリカ、中東、ヨーロッパ、アジアに広く分布
- 7遺伝子型に分類
 - Africa 1, 2, 3
 - Europe 1, 2
 - Asia 1, 2
- “遺伝子型”と中和抗体価



<https://microbiologysociety.org/>

図1: クリミア・コンゴ出血熱の発生地域とウイルスの遺伝子型

- 中和抗体測定法の発展

- CCHFウイルス4株へのマウス抗血清の交叉中和

| | | CCHFV strains for NT | | | |
|------------------|---------|----------------------|---------|-------|---------|
| | | Bagdad | Kosovo | UK | 10200 |
| | | Asia1 | Europe1 | Asia1 | Africa3 |
| Bagdad-immunized | Mouse 1 | 40 | 10 | 160 | 160 |
| | Mouse 2 | 160 | 40 | 640 | 40 |
| | Mouse 3 | 40 | 40 | 160 | 40 |
| Kosovo-immunized | Mouse 2 | 10 | 160 | 160 | 40 |
| | Mouse 3 | 40 | 40 | 160 | 160 |
| | Mouse 4 | 40 | 40 | 640 | 160 |
| UK-immunized | Mouse 1 | 160 | 40 | 640 | 640 |
| | Mouse 2 | 160 | 40 | 640 | 160 |
| | Mouse 3 | 640 | 40 | 640 | 160 |
| 10200-immunized | Mouse 1 | 40 | 40 | 640 | 160 |
| | Mouse 2 | 10 | 40 | 640 | 160 |
| | Mouse 3 | 40 | 40 | 640 | 160 |

- 交叉中和から元のウイルス株を推測することは困難か
 - UK株は中和抗体を感度良く検出可能

図2: マウス抗血清のクリミア・コンゴ出血熱ウイルス 4 株に対する(交叉)中和抗体価

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

分担研究課題名 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 感染病理部
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、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである SARS-CoV-2 に対するワクチン開発で作出された SARS-CoV-2 と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、攻撃接種を行ったシリアンハムスターの肺組織について病理学的解析を行った。スパイクタンパク全長を発現する組換えワクチン免疫群では、完全なウイルス排除には至らなかったものの、その免疫効果が認められた。

研究協力者

氏名・所属研究機関名・職名

志和 希・国立感染症研究所・感染病理部・研究員
吉河智城・国立感染症研究所・ウイルス第一部・主任
研究官

521 株)を経鼻接種し、4 日目の個体(一群 5 匹)の肺組織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を作製し、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。

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。本年度は本研究班で開発された、LC16m8 組換えウイルスを利用した SARS-CoV-2 に対する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。

【倫理面への配慮】

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。

B. 研究方法

COVID-19 に対するワクチン開発のために作出された SARS-CoV-2 と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、SARS-CoV-2 を経鼻接種されたシリアンハムスターの肺組織について病理組織学的に検索を行った。

なお、具体的には、組換えワクチンは SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク S1 領域、S2 領域、あるいは全長の遺伝子を、細菌人工染色体 (BAC) に LC16m8 の全ゲノムを導入した BAC プラスミドを用いた LC16m8-BAC システムにより、それぞれ LC16m8 の A46R と A47L 遺伝子間に導入したものをを用いた。非免疫群には LC16m8-BAC システムによりリカバリーした野生型の LC16m8 を用いた。1×10⁶ 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シリアンハムスターに 1×10³ TCID₅₀ 量の SARS-CoV-2 (A 系統、WK-

C. 研究結果

非免疫群において接種 4 日目の肺に SARS-CoV-2 の増殖を伴う種々の段階の急性肺炎所見が認められた(図一列目、m8 群)。病変は細気管支～肺胞野を中心に形成され、炎症反応が比較的弱い部分においてウイルス抗原陽性細胞が多数認められた(図、一列目上段)。また、炎症が比較的強い部分ではリンパ球、マクロファージ、好中球を混じ、出血を伴った。S1 および S2 免疫群では、非免疫群よりやや激しい炎症反応を伴う急性肺炎所見が認められた(図二、三列目、m8-S1 および m8-S2)。好中球、リンパ球、マクロファージを混じ、出血を伴う炎症巣においてウイルス抗原陽性細胞が観察された。スパイク全長免疫群では、リンパ球

の浸潤を伴った細気管支腔内の脱落上皮にウイルス抗原を認めるのみで、肺胞野において急性肺炎を示唆する所見はなかった。

D. 考察

SARS-CoV-2 のワクチン開発の際に考慮すべき点として、ワクチン関連疾患増悪がある。これは、過去の RS ワクチン、麻疹ワクチン等の臨床試験で観察されており、不完全な免疫や Th2 傾向の強い免疫応答が原因とされ、このような個体にウイルスが感染した際に疾患が増悪する事象である。1960 年代の RS 不活化ワクチン開発において、免疫した小児で死亡例を含めた重症例が比較的多く報告され、剖検例では重篤な好酸球性肺炎が観察された。従来 SARS-CoV や中東呼吸器症候群 MERS-CoV に対するワクチン開発時にマウスやフェレットで好酸球性肺炎あるいは急性肝炎としてワクチン関連疾患増悪が観察されたことから、COVID-19 のワクチン開発においても注意すべき事項として挙げられている。一方、シリアンハムスターにおいてはこれまでに好酸球性肺炎像は報告されていない。本研究において、スパイク全長の免疫によって一定の感染抑制効果が認められた。一方、S1 および S2 のみの免疫では感染防御に十分な免疫は成立しておらず、非免疫群に較べてやや強い炎症像が観察された。好酸球浸潤は観察されなかったものの、疾患増悪に関連するののか詳細な解析が必要である。今後、その範囲も考慮した

スコア化を予定している。なお、ポックスウイルスに関連するポック形成を示唆する所見は得られていない。

E. 結論

SARS-CoV-2 のスパイク全長を発現する LC16m8 組換えワクチンを免疫後、感染実験に供した動物において一定の感染抑制効果が得られたことが病理組織学的に明らかとなった。ポックスウイルスに関連する組織病変は観察されていない。

F. 健康危険情報 特記事項なし

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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

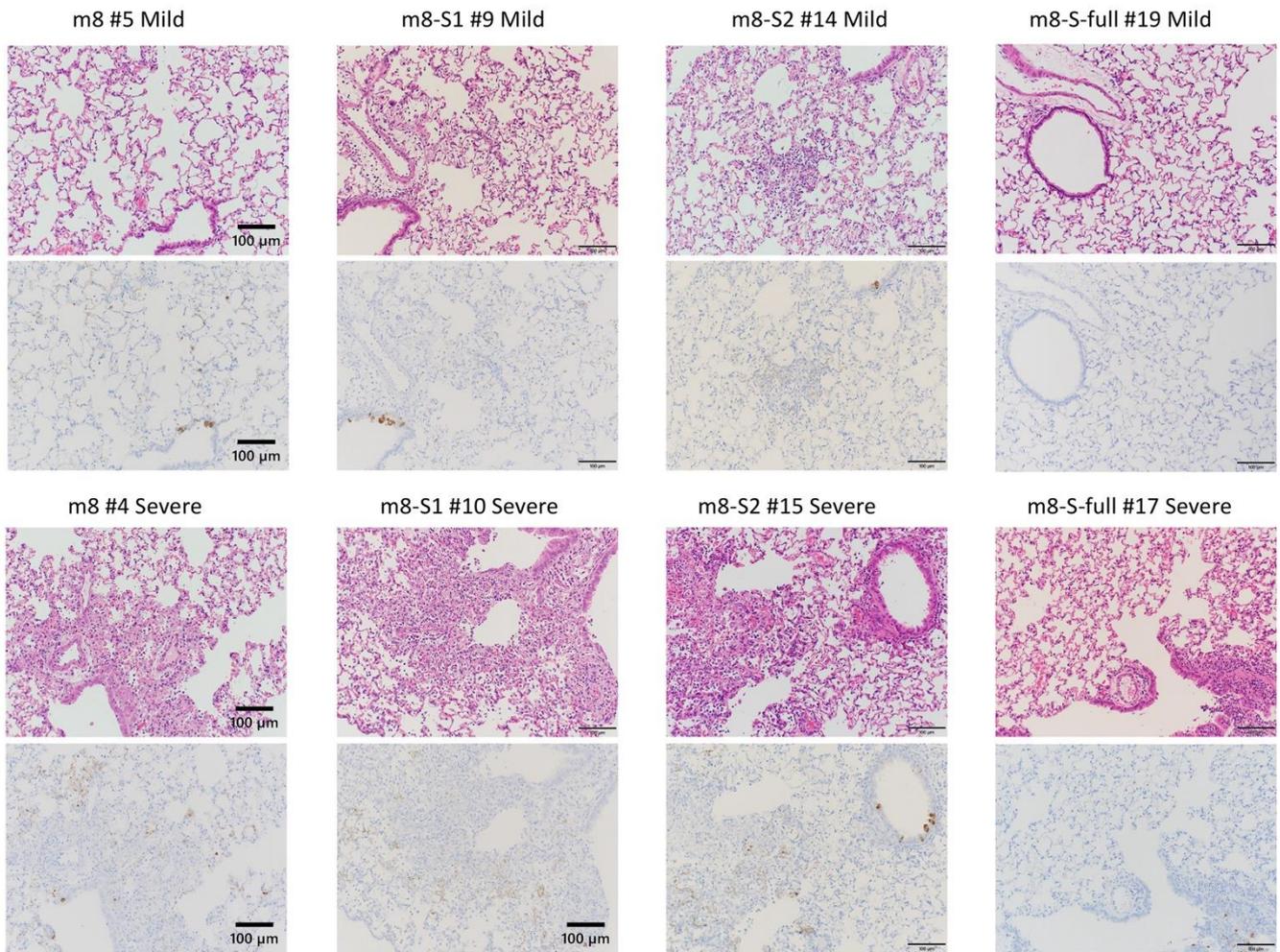


図 ワクチン免疫後に SARS-CoV-2 を経鼻接種したシリアンハムスターの肺組織像
 ヘマトキシリンエオジン染色と SARS-CoV-2 の N タンパク抗体を用いた免疫組織化学法。各群 (N=5) で細気管支周囲の肺胞野において比較的軽度の病変を示す個体 (Mild) と比較的強い病変を示す個体 (Severe) を提示した。

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

分担研究課題名 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、MSP の検出法を簡便化し、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。そこで、LC16m8 及び MSP の B5R 遺伝子の共通抗原と MSP の B5R 特異的
抗原 4 種類を接種し、それぞれに対する抗血清を作製した。また、得られた抗血清を用いてサル痘ウイル
ス及び牛痘ウイルスの抗原検出を試みた結果、どちらも検出でき、ポックスウイルスの抗原に対する交差
反応性が確認できた。更に、これら 4 種類の抗原を用いて、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系の開発を行っている。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 を作製し、ワクチンとしての実用性確認のため、増殖性を確認している。

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・感
染病理部)

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℃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℃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。
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)解析及び主
要 MSP を検出する定量的 PCR 法解析によりバイ
オアッセイで得られた MSP の情報と同等の成績
が得られることを確認した。また、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
種者と感染者を血清学的に鑑別できる抗原を作製
し、それを用いた診断系の開発も目的とする。尚、
ポックスウイルスに対する抗体は交差性が認めら
れることから、作製できたウイルス由来の抗血清
がバイオテロ際、サル痘ウイルス、牛痘ウイルスを
含むポックスウイルスの感染が生じた際に抗体検
出するための抗原検出に利用できるかを検討した。
一方、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) ウサギ由来抗血清の作製

昨年度作製できた LC16m8、LC16mO 及び MSP の B5R の共通抗原 3 種類 (Ag1, Ag2-1, Ag2-2)、LC16mO 及び MSP のみの B5R 抗原 1 種類 (Ag3) それぞれ 400 μ g (図 1) をアジュバントと同量混合し、ウサギに 5 回皮下免疫した。その後、抗体の上昇を確認し、全血を採取し、採取的抗血清を得た。抗体価がプラトーに達したため、全血を採取し、最終的抗血清を得た。

2) ウサギ由来抗血清の力価測定及び反応性確認
共通抗原 Ag1, Ag2-1, Ag2-2 をそれぞれ免疫し、経時的に抗体の上昇を確認した結果、Ag2-2 に対する抗体の反応性が悪かったため、Ag2-2 に対する抗体は本実験から除外した。それ以外の Ag1, Ag2-1, Ag3 は抗体の反応性が綺麗に認められた。そこで、B5R に対する特異性を確認するために、LC16mO の B5R, LC16m8 の B5R を pTOPO-4 ベクターにクローニングし、HEK 細胞に transfection した。Transfection 後 2 日目でウサギ由来の抗血清を用いて蛍光抗体法により反応性を確認した。また、ウサギ由来の抗血清のワクシニアウイルス抗原検出可能性を検証するために、LC16m8, LC16mO 及び MSP を RK13 細胞に感染させ、感染後 1 日目で蛍光抗体法により、抗体の力価を測定した。

3)

2. 天然痘ウイルス感染者及び LC16m8 ワクチン接種者の血清学的鑑別診断

Ag1, Ag2-1 は B5R の N 末端に該当するため、それらに対する抗血清は LC16m8, LC16mO 及び MSP すべてを認識できる。また、Ag3 は B5R の C 末端に該当するため、それに対する抗血清は B5R 全長を保有する LC16mO 及び MSP のみを認識できる。また、日本では 1976 年まで種痘が実施されたが、その当時は B5R 全長を保有するウイルスを用いて行われた。そのため、天然痘ウイルス感染者の血清としては種痘歴のある 50 代以上ヒト由来の血清を用いた。LC16m8 ワクチン接種者の血清としては種痘歴のない若年層で LC16m8 ワクチンを接種したヒト由来の血清を用いた。抗原としては Ag1, Ag2-1, Ag3, GST タグのみの Mock の精製及び非精製蛋白質を用いた。それらの抗原 (0.1~5 μ g) 及びヒト由来の血清 (1:500) を用いて、immunoblot 法により、鑑別診断を実施した。2 次抗体としては Goat anti-Human IgG (1:2000) を用い

た。予想としては天然痘ウイルス感染者の血清 (種痘歴のあるヒト由来の血清) は Mock 抗原以外の Ag1, 2-1, 3 を、LC16m8 ワクチン接種者の血清は Ag1, Ag2-1 のみを認識できる。

3. ウサギ免疫血清を用いたサル痘ウイルス、牛痘ウイルス抗原の検出法の検討
ワクシニアウイルスの B5R はサル痘ウイルスの B6R、牛痘ウイルスの B4R と 94~98% のアミノ酸相同性を示し、それぞれに対する抗体が交差する。そこで、サル痘ウイルスの B6R、牛痘ウイルスの B4R を pCAGGS ベクターにクローニングし、HEK 細胞に transfection した。Transfection 後、2 日目の細胞をアセトンにより固定し、作製した抗血清を用いて蛍光抗体法により、反応性を確認した。また、実際のウイルス抗原検出検討のために、サル痘ウイルス Zr599 株 (国立感染症研究所・ウイルス 1 部から分与) を Vero E6 細胞に感染させ、感染後 2 日目で作製したウサギ由来の抗血清を用いて蛍光抗体法により、反応性を観察した。また、この際にサル痘ウイルス感染サル由来の抗血清 (国立感染症研究所・ウイルス 1 部から分与) を陽性対照として用いた。

4. 狂犬病ウイルスの組換えワクチン開発

昨年度までに 2020 年に国内で分離された街上市毒である狂犬病ウイルス (Toyohashi 株) の G 蛋白質遺伝子を組み替えた狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスの中間体まで作製できた。その中間体は狂犬病ウイルスの G 蛋白質のみではなく、レポーターとして mCherry を保有しているため、レポーター遺伝子を除去する作業を実施した。その後、プラーク純化法により精製し、P1 の狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルスを作製した。現在、ワクチンとしての実用化検証の最初段階として、RK13 細胞における増殖性を確認している。

【倫理面への配慮】

動物実験にあたって、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 の鑑別検出のための抗体作製
LC16mO 及び LC16m8 の B5R5 回免疫後、最終的に得られた抗血清の B5R に対する特異性を LC16m8 及び LC16mO の B5R を transfection した細胞を用いて、確認し、その力価を測定した。結果、共通抗原 (Ag1, Ag2-1) に対するウサギ抗血清の力価は LC16m8 及び LC16mO に対して 800~1600 倍であった。また、LC16mO 及び MSP のみの B5R に対するウサギ抗血清 (Ag3) は LC16mO の B5R のみに反応し、1600 倍まで上昇していた (図 2)。
また、LC16m8, LC16mO 及び MSP の感染細胞を

用いた力価測定の結果、Ag1, Ag2-1 に対するウサギ抗血清は 1:100-1,600 倍、Ag3 に対するウサギ抗血清は LC16m8 に対しては反応性を示さず、LC16mO 及び MSP に対して 1:1,600 以上の力価が得られた。

2. 天然痘ウイルス感染者及び LC16m8 ワクチン接種者の血清学的鑑別診断

精製及び非精製タンパク質 (Ag1, Ag2-1, Ag3, GST Mock) をウサギ抗血清を用いて immunoblot 法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: 29.09kDa) が認められた。それぞれの抗原を 0.1 から 5 μ g まで濃度を変え、種痘歴のあるヒト由来の血清 (天然痘ウイルス感染者の血清, 1:500) 及び LC16m8 ワクチンのみ接種者の血清 (1:500) を用いて immunoblot 法により、鑑別できるかを確認した。その結果、抗原 0.1 μ g に対してはすべて陰性であったため、0.1 μ g は抗原量が少ないことが示唆された。1~5 μ g の抗原を用いた immunoblot 法では種痘歴のあるヒト由来の血清及び LC16m8 ワクチンのみ接種者の血清共に Mock 抗原を含む 4 種類の抗原に反応し、GST tag に非特異的に反応することが分かった。

3. ウサギ由来抗血清を用いたサル痘ウイルス、牛痘ウイルス抗原の検出法の検討

牛痘ウイルスの B4R、サル痘ウイルスの B6R を transfection した HEK 細胞を用いた蛍光抗体法により、ウサギ抗血清のそれぞれの蛋白質に対する反応性を確認した。その結果、Ag1, Ag2-1, Ag3 に対するウサギ抗血清すべてはこれらの蛋白質に対して 1:1,600 倍の力価を示し、検出可能であることが分かった。Transfection した細胞の抗原は強制的に発現させた蛋白質であるため、感度が高すぎる可能性が考えられ、実際のサル痘ウイルスを感染させた Vero E6 細胞を用いて反応性を確認した (図 3)。また、陽性対照としてサル痘ウイルス感染サルの血清を用いた。その結果、サル痘ウイルス感染サルの血清は 1:25,600 倍以上の力価が確認された。また、Ag1, Ag2-1 に対するウサギ抗血清は 1:3,200~12,800 倍、Ag3 に対するウサギ抗血清は 1:12,800~25,600 倍以上で、感染サルの血清とほぼ同等の力価を示した。この結果から、自然界のウイルスも検出可能であることが確認された。

4. 狂犬病ウイルスの組換えワクチン開発

昨年度までプラーク純化した中間体組換えワクシニアウイルスが作製できた。本年度は、その中間体組換えウイルスから 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 蛋白が発現している組換えワクシニアウイルスを選別した。このようなプラーク純化を 3 回繰り返して、最終的な狂犬病ウイルス G 蛋白発現組換え LC16m8 を作製した。こちらの組

換えウイルスを RK13 細胞を撒いた 96 well のマイクロプレートに感染させ、蛍光抗体法により確認した結果、CPE が確認される細胞はすべて狂犬病ウイルス G 蛋白質に対する抗体に陽性を示し、mCherry は陰性を示した (図 4)。このウイルスを P1 として seed virus とした。現在はワクチンとしての実用性に向けての最初の確認段階として RK13 細胞における増殖性を確認している。

D. 考察

本研究では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一つの目的としている。まず、昨年度まで作製できた LC16m8, LC16mO 及び MSP の B5R 共通抗原 (Ag1, Ag2-1, Ag2-2) 及び LC16mO 及び MSP の B5R 特異的抗原 (Ag3) を用いて、本年度はそれぞれの抗原に対するウサギ由来抗血清が作製できた。Ag1, Ag2-1 に対するウサギ抗血清は LC16m8, LC16mO 及び MSP の B5R を特異的に認識でき、それぞれのウイルス感染細胞においても特異的に検出できた。また、Ag3 に対するウサギ抗血清は LC16mO 及び MSP の B5R 及びそれらのウイルスの感染細胞のみを特異的に認識できた。そのため、これらの抗体を用いて、flow cytometry や蛍光抗体法により、ウイルスレベルでの MSP を検出できることが示唆された。今後、これらのウサギ抗血清を用いた flow cytometry を実施し、LC16m8、又は、MSP 感染細胞を特異的に検出できることを検証する予定である。

また、作製できた抗原の中で Ag3 は LC16mO 及び MSP の B5R 全長の C 末端に該当するため、全長の B5R を保有するウイルス感染血清のみが反応する。そのため、バイオテロを想定した際に天然痘ウイルスやサル痘ウイルスの感染者の血清は Ag3 に反応することが想定されたため、それらの抗原を用いて immunoblot 法によりワクチン接種者の血清との鑑別診断を試みた。しかし、今回用いた Ag1, Ag2-1, Ag3, GST mock 抗原に対して全て反応したため、組換え蛋白質に付与している GST への非特異的反応の結果であることが考えられた。今後、GST tag を除去する作業等を行い、抗原の検討を行う予定である。本年度作製できたウサギ抗血清は牛痘ウイルスの B4R、サル痘ウイルスの B6R を検出できたため、少なくともワクシニアウイルス、サル痘ウイルス及び牛痘ウイルスに対する抗体は交差することが分かった。この結果から自然界にポックスウイルス感染が発生した際、又は、バイオテロ等による天然痘ウイルスやサル痘ウイルスの感染が発生した際、日本国内の野生動物における疫学調査等にウサギ抗血清を用いた抗原検出及び診断が可能であると期待される。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、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、最終的な狂犬病ウイルスの G 蛋白質を発現する組換えワクシニアウイルスが作製できたため、ワクチンとしての実用化に向けた第一検証として RK13 細胞における増殖性を確認している。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及び抗体が作製できた。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鑑別診断に用いるために、更なる抗原検討を実施する予定である。これら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ため、flow cytometry 法等による検出法を確立する予定である。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、ワクチンとしての実用化に向けて検証中である。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

1) Mendoza MV, Park E, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Harada M, Morikawa S, Saijo M, Maeda K. Differentiation of live attenuated vaccine from the other orthopoxviruses. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2021.11)

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

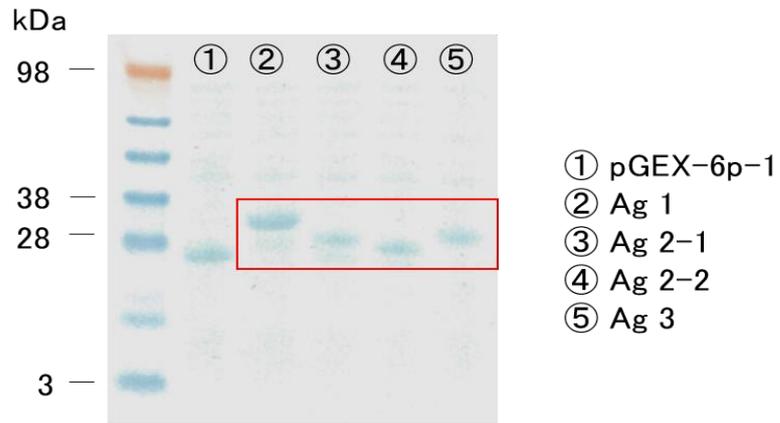
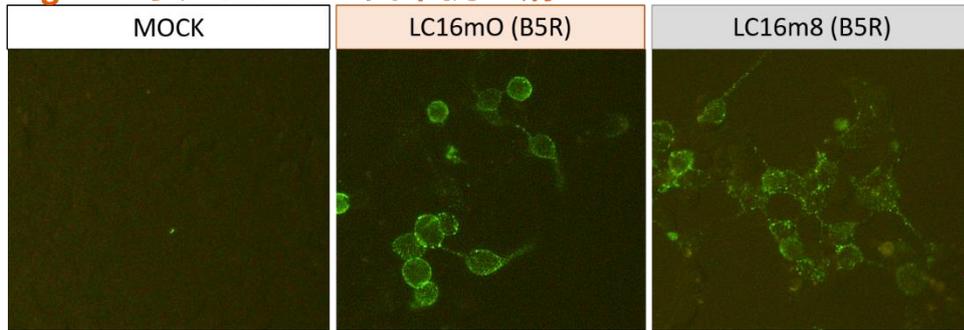


図1. 4種類の抗原

Ag 1に対するウサギ由来抗血清



Ag 3に対するウサギ由来抗血清

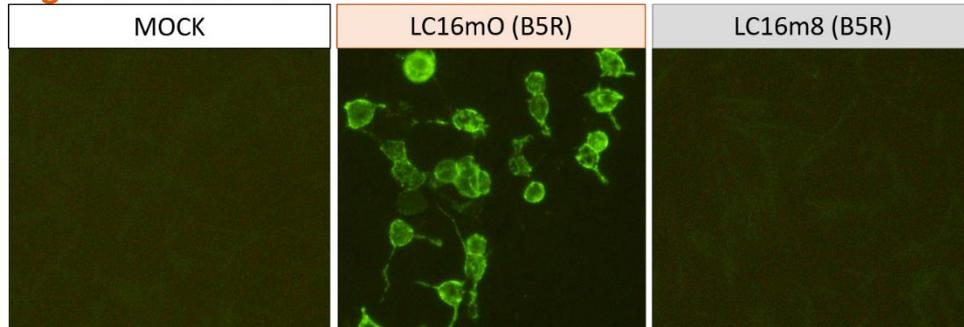


図2. 作製できたウサギ由来抗血清の特異性

サル痘ウイルスZr599感染Vero E6

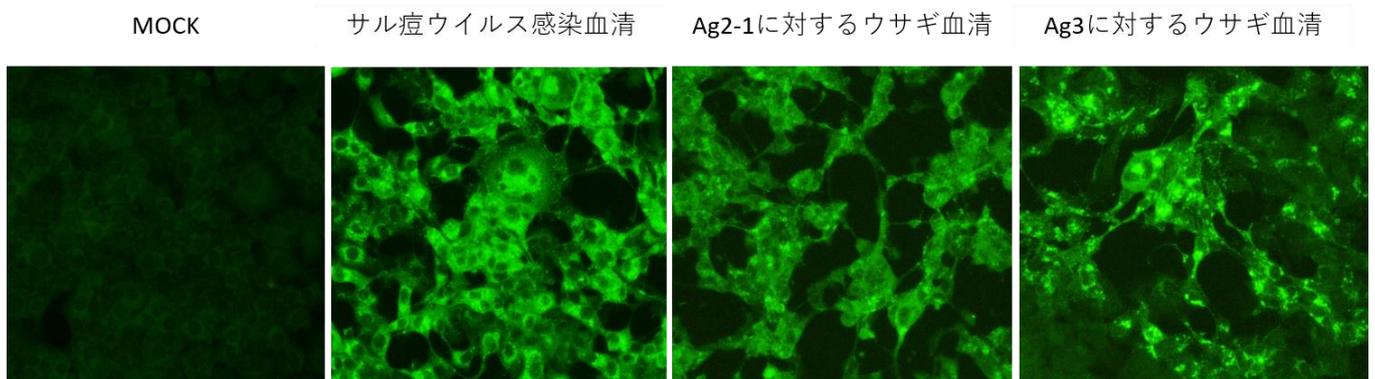


図3. サル痘ウイルスに対するウサギ由来抗血清の交差性確認

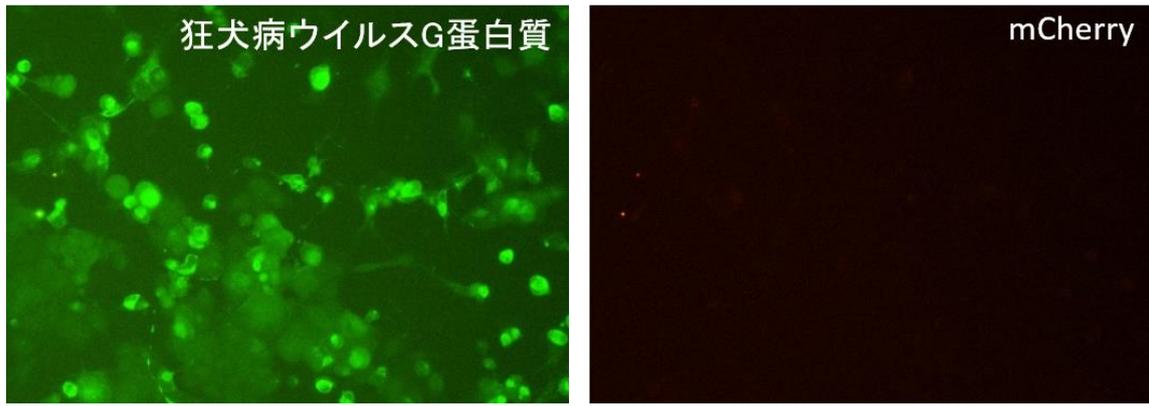


図 4. 狂犬病ウイルス G 蛋白質組換えワクシニアウイルス

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

分担研究課題名 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る。昨年度までに我々は高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8(m8)をベースとして、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組換え m8(それぞれ m8-S、m8-S1、m8-S2)を作製した。今年度はこれらの組換え m8 についてそのワクチン効果を SARS-CoV-2 に感受性を持つハムスターを用いた動物モデルにより検証を行った。その結果特に m8-S を免疫したハムスターにおいて高いワクチン効果が確認された。来年度は高いワクチン効果を示した m8-S について、その S 遺伝子に変異を導入し免疫原性を高めることによる更なるワクチン効果の増強を行う。また、近年世界的に変異株が席巻している状況を鑑みて、所謂デルタ株、オミクロン株に対しての m8-S のワクチン効果を検証する。

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において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た。これらのシステムは 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。本研究は 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組換え m8 のワクチン効果についてハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染動物モデルで検証する。

B. 研究方法

昨年度までに作製した SARS-CoV-2 WK-521 株の S、S1、S2 遺伝子をコードする組換え m8(m8-S_{full}, m8-S1, m8-S2)の *in vitro* に於ける感染細胞での遺伝子発現をウェスタンブロッティングにより確認した。これらの組換え m8 と、対照として野生型の m8 1×10^6 PFU/100ul をシリアンハムスターに 2 週間間隔で 2 回皮内接種した(図 2)。最終免疫より 2 週間後に SARS-CoV-2 WK-521 株 1×10^3 TCID50/80ul を経鼻接種によりチャレンジした。その 4 日後にハムスターを安楽死処置し、肺、血清を採取した。肺乳剤中に含まれる SARS-CoV-2 の量を TCID50 法にて求めると共に、血清中の SARS-CoV-2 WK-521 株に対する 100%中和抗体価についてもバイオアッセイにより決定した。

【倫理面への配慮】

ハムスターを用いた動物実験は国立感染症研究所 動物実験実施規程を遵守して行った。

C. 研究結果

m8-S_{full}、m8-S1、m8-S2 の *in vitro* での遺伝子発現をウェスタンブロッティングにより確認した(図 1)。組換え m8 を感染させた RK13 細胞では予想される分子量の位置に抗 S1 または抗 S2 抗体特異的なバンドが確認された。

次に予め m8-S_full、m8-S1、m8-S2、そして対照として m8 を免疫したハムスターに SARS-CoV-2 をチャレンジした後 4 日間の体重推移と、4 日目の肺中のウイルス量、及び血中の中和抗体価を図 3 に示す。ハムスターの体重の推移は最も体重が減少した感染 2 日後であっても 7%程度であり、群内の標準偏差も大きいため厳密な比較は出来ないながらも、対照群である m8 と比較して m8-S_full、m8-S1、m8-S2 は体重の減少が緩やかであった。感染 4 日後の肺中のウイルス量は m8 を免疫しておいた群と比較して m8-S_full、m8-S1、m8-S2 を免疫した群は有意にウイルス量が減少していた。特に m8-S_full 免疫群は 5 匹中 2 匹でウイルス量が検出限界以下となっており、そのワクチン効果は m8-S1、m8-S2 を大きく上回った。血中の中和抗体価は肺中のウイルス量が最も少なかった m8-S_full が最も高かった。興味深いことに肺中のウイルス量が m8-S1 よりも少ない m8-S2 の中和抗体価は検出限界以下となった。

D. 考察

本年度は SARS-CoV-2 の S 遺伝子を保持する組換え m8 のワクチン効果についてハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染動物モデルで評価した。その結果、特に S 遺伝子全長を保持する m8-S_full が最も高いワクチン効果を示すことを明らかにした。つまり今後の m8 をベースとした COVID-19 ワクチン開発において S 遺伝子は全長を保持することを前提として、更なる改良を行うべきであると考え。既報では S 遺伝子の 986、987 番目のアミノ酸をプロリンに置換した S(S-2P 変異)は S タンパク質の免疫原性を増強するとされており、更に S 遺伝子内の 986、987 番目のアミノ酸に加えて 4 カ所のアミノ酸をプロリンに置換したもの(S-HexaPro 変異)は S-2P 変異以上に抗原の安定性が増加するとされている。そこでこれらの変異を導入した組換え m8 の作出、更には S 遺伝子だけでなく、マトリックス遺伝子(M)や S と同様に SARS-CoV-2 のエンベロープ糖蛋白質である E、核タンパク質である NP を保持し、ウイルスの VLP を感染細胞で発現する組換え m8 を作出、そのワクチン効果の検証を行う予定である。

E. 結論

本年度は SARS-CoV-2 の S 遺伝子を保持する組換え m8 のワクチン効果についてハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染動物モデルで評価した。その結果、特に S 遺伝子全長を保持する m8-S_full が S1 遺伝子、S2 遺伝子のみを保持する組換え m8 と比較して高いワクチン効果を示すことを明らかにした。

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. Third-generation smallpox vaccine strain-based recombinant vaccines for viral hemorrhagic fevers. 39(41):6174-6181. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.001
- 2) Yoshikawa T. Vaccine Development for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Viruses. 13(4):627. doi: 10.3390/v13040627

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

図表

Recombinant m8s Prepared for This Study

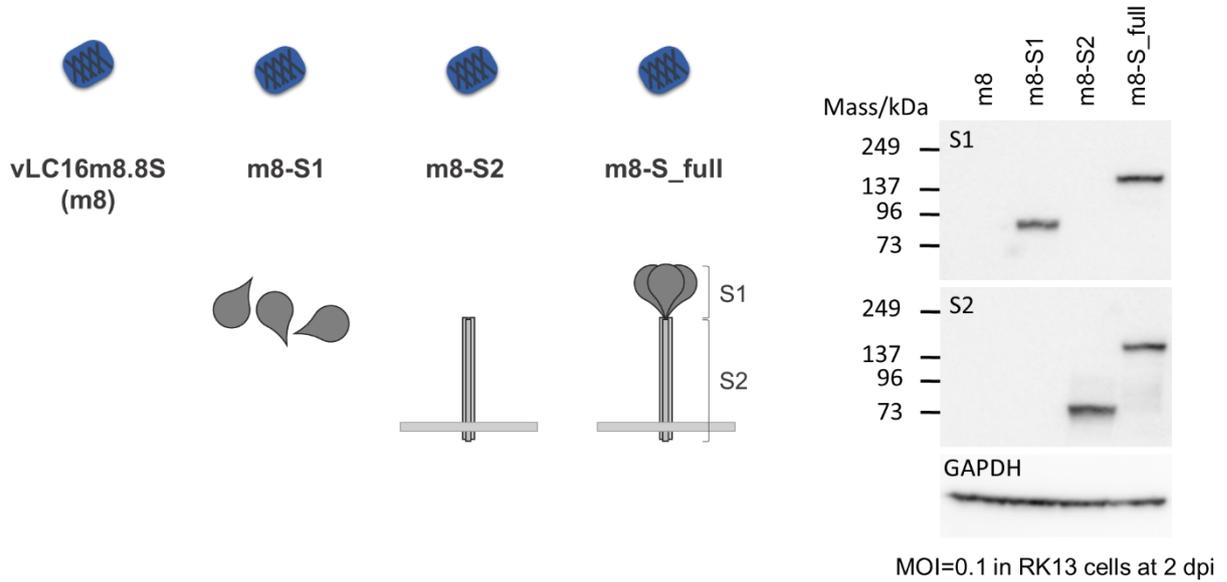


図1 SARS-CoV-2のS1、S2、S全長(S_full)遺伝子を持つ組換えm8とその感染細胞での遺伝子発現

Schedule

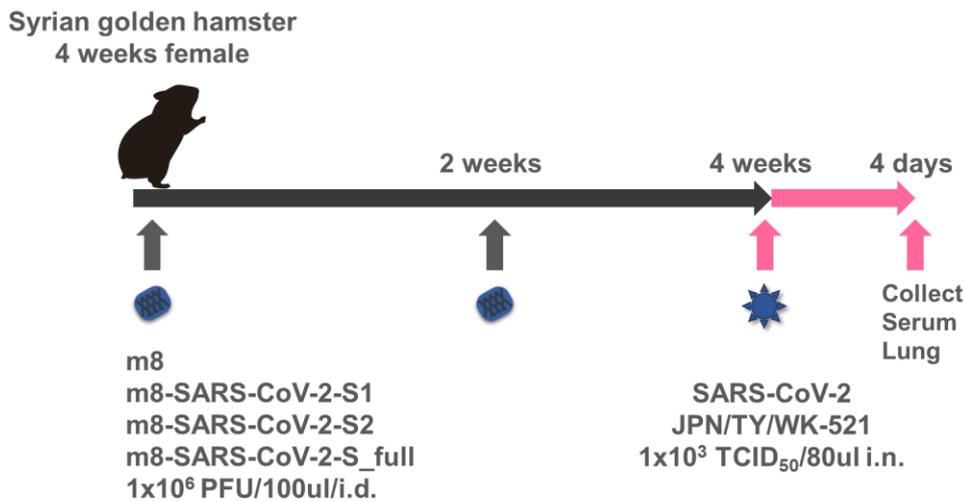


図2 SARS-CoV-2感染ハムスターモデルを用いた組換えm8のワクチン効果の検証

The Results

At 4 days post SARS-CoV-2 challenge

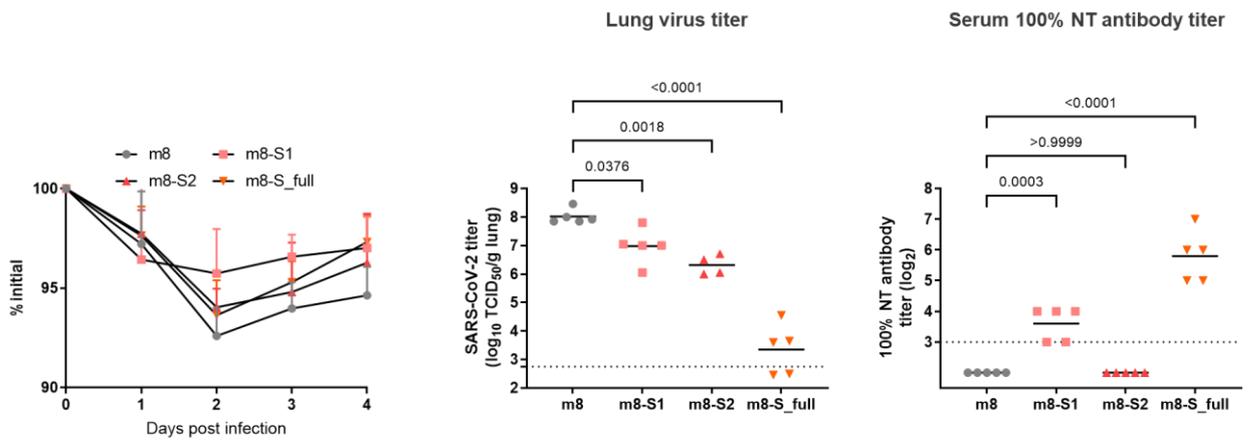


図3 SARS-CoV-2 チャレンジ後のハムスターの体重の推移、感染4日後の肺中のウイルス量、血中の中和抗体価

別添(米国における 2021 年類鼻疽事案の検討)

米国における 2021 年類鼻疽事案の検討

目次

| | |
|--|----------------|
| 米国における 2021 年類鼻疽事案の検討 | 1 (31) |
| 1. はじめに | 31 (31) |
| 2. 類鼻疽について | 32 (32) |
| (1)病原体と感染経路..... | 32 (32) |
| (2)世界における流行地域..... | 32 (32) |
| (3)病態生理..... | 32 (32) |
| (4)診断と治療..... | 32 (32) |
| (5)感染対策..... | 32 (32) |
| (6)法制度上の特性..... | 33 (33) |
| 3. 米国における類鼻疽の事案について | 33 (33) |
| (1)輸入製品からの症例発生的事案経緯..... | 33 (33) |
| (2)4症例の詳細..... | 34 (34) |
| a. 症例1 (53歳女性、カンザス州)..... | 34 (34) |
| b. 症例2 (4歳女児、テキサス州)..... | 34 (34) |
| c. 症例3 (53歳男性、ミネソタ州)..... | 34 (34) |
| d. 症例4 (5歳男児、ジョージア州)..... | 35 (35) |
| (3)同時期に発生した、家庭用淡水水槽を介した症例発生..... | 35 (35) |
| (4)米国における2事案からの考察..... | 36 (36) |
| a. 位置付け..... | 36 (36) |
| b. 検査及び報告体制..... | 36 (36) |
| 4. 類鼻疽に対する今般の日本の対応及び今後のリスク | 37 (37) |
| (1)今般の日本の対応..... | 37 (37) |
| (2)今後のリスク..... | 37 (37) |
| 5. 日本における類鼻疽のバイオテロを想定する際の留意事項 | 37 (37) |
| (1) 専門の医療・研究機関との情報共有..... | 37 (37) |
| (2)積極的な検査及び関係機関との連携..... | 37 (37) |
| (3)訓練・演習による実地的確認..... | 38 (38) |
| 6. 終わりに | 38 (38) |

1. はじめに

2021 年、世界中の公衆衛生組織がコロナ対応に注力する中、米国において類鼻疽の感染事案が相次いで発生した。幸い、輸入製品や輸入観賞動物からの限定的な感染であり、米国内の数人の症例で終息した。

報告では、米国における当該事案を受け、日本における類鼻疽のリスクについて考察し、バイオテロの想定において留意すべき事項を検討した。

2. 類鼻疽について^{1,2}

(1) 病原体と感染経路

類鼻疽(Melioidosis)は、グラム陰性桿菌の一種である *Burkholderia pseudomallei* を原因菌とする人獣共通感染症である。

主な感染経路は、*B. pseudomallei* に汚染された土壌あるいは水が直接、皮膚損傷部に接触して菌が人体に侵入することで感染が成立する経皮感染、また、汚染水からの経口感染、あるいは汚染された土壌からの粉塵等を吸入することによる経気道感染がある。

(2) 世界における流行地域

原因菌 *B. pseudomallei* は日本では確認されていないが、主に北緯20度から南緯20度に亘る熱帯及び亜熱帯地域の土壌や田圃等から検出されている。これに伴い、類鼻疽の症例は、中国、東南アジア、南アジア、及びオーストラリア大陸で報告が見られ、特にタイ北東部及びオーストラリア北部に多い。加えて、中東、アフリカ、南米においても散発的に報告がある。

発生頻度は、世界において年間16万5,000症例であり、死亡者数は8万9,000人と推定されており、成人症例が多い。

(3) 病態生理

潜伏期間は、1～21日と幅広い。リスク因子としては糖尿病、慢性腎不全、呼吸器疾患に加えて、アルコール性肝障害が挙げられる。

経皮感染では、皮膚などの感染巣から局所的な菌血症を生起させ、血行性の肺炎に加え、肝臓、脾臓、腎臓、前立腺などの臓器に全身的な膿瘍を形成する。また、骨髄炎及び関節炎を生じる症例もある。肺炎の場合、急性経過では、発熱、咳嗽、喀痰、悪寒、呼吸困難などがみられ、また、亜急性および慢性経過では、咳嗽、膿性喀痰(時に血痰)、夜間盗汗が出現する場合もあり、画像所見では空洞性病変を伴うこともあるため活動性肺結核との鑑別を要する。重症化することが多く、敗血症性ショックを伴う場合は、致死率も高い。

タイ及びカンボジアでは小児の耳下腺炎、また別の地域では脳炎あるいは髄膜炎の合併もみられるなど、臨床症状や発生頻度が地域によって異なり、病原性および感染経路の違いによる差異が指摘されている。

(4) 診断と治療

診断は、基本的に、流行地への渡航歴及び滞在歴を確認することに加え、抗菌薬投与前の感染臓器からの適切な検体採取(血液、尿、喀痰、膿汁)と細菌培養による分離・同定である。グラム染色において両極染色を示し、かつ、コロニーが培養数日後に多数の放射状の皺を生じることが診断の鍵となる。診断が確定した場合、及び、類鼻疽を疑う場合は、無症候性の膿瘍形成の可能性を視野に入れ、全身のCTスキャン検査、あるいは、腹部超音波検査を考慮する。

原因菌 *B. pseudomallei* は、ペニシリン、第1・2世代セフェム、アミノグリコシド系などの抗菌薬に耐性を示し、また、マクロファージ内などで生存可能な細胞内寄生菌であることから、治療後の再燃性・再発性が高い。よって、初期治療としては、軽症の場合でも第3セフェム系のセフトジジム±ST 合剤、あるいはカルバペネム系(meropenem、imipenem)を、最低2週間投与する。また、重症例や膿瘍形成あるいは骨髄炎がある場合は、4～8週間投与する。その後、再燃・再発の予防のために、ST合剤やドキシサイクリン内服による維持療法を3～6カ月間実施する。

早期診断後の適切な抗菌薬の投与や集中治療管理が実施されれば、予後は良いが、リスク因子(糖尿病など)あるいは高齢者の場合は、死亡率や治療不良の割合が増加する。

(5) 感染対策

類鼻疽はヒト-ヒト感染が非常に稀であることから、標準予防策での対応が基本であるが、活動性肺結核と類似した臨床像を呈することがあるため、この場合は確定診断がつくまで空気感染予防策をとる必要がある。また、原因菌 *B. pseudomallei* はBSL3の病原体であるため、細菌検査室での検体の取り扱いは安全キャビネットを使用する。

1 ベトナムで感染した類鼻疽の1例 (Vol. 31 p. 107-108: 2010年4月号). 病原微生物検出情報 (*Infectious Agents Surveillance Report: IASR*). Available at: <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/362/kj3623.html> [Accessed March 16, 2022].

2 類鼻疽 (Melioidosis). 症状からアプローチするインバウンド感染症への対応 - 感染症クイック・リファレンス / 日本感染症学会. Available at: <https://www.kansensho.or.jp/ref/d73.html> [Accessed March 21, 2022].

(6) 法制度上の特性^{3,4}

日本において類鼻疽は、感染症法では4類感染症に分類されていることから、患者(確定例)あるいは無症状病原体保有者を診断した医師、並びに、類鼻疽による死亡者の死体あるいは類鼻疽による死亡疑い者の死体を検案した医師は、直ちに最寄りの保健所に届け出なければならない。また、原因菌 *B. pseudomallei* は三種病原体に指定されていることから、保持する場合は手続きを要する。

3. 米国における類鼻疽の事案について^{5,6,7}

(1) 輸入製品からの症例発生の事案経緯

米国の疾病対策センター(Centers for Disease Control and Prevention、以下 CDC)は、2021年3月から7月にかけて、ジョージア州、カンザス州、ミネソタ州、およびテキサス州において、類鼻疽に感染した4症例(そのうち2名は死亡)を確認した。米国における類鼻疽の症例は、通常、ほぼ全てが海外渡航者による持ち込み感染であるが、今般の4症例については最近の渡航歴がなかった。これらの4症例について、原因菌 *B. pseudomallei* の全ゲノム配列が密接に一致していることから、共通する感染源の存在が示唆された。さらに、今回の原因菌株が南アジアで最も頻繁に見られる菌株と類似していたことから、CDC は、南アジアからの何らかの輸入製品が原因ではないかと関与を疑った。

CDC は、これらの症例に関する公衆衛生調査の一環として、各症例の血液サンプル、自宅内とその周辺の土壌、水、そして、患者達が使用した商品を調査した。その結果、2021年10月、ジョージア州の患者の自宅で見つかったアロマスプレーのボトル内において、類鼻疽の原因菌 *B. pseudomallei* が特定された。また、追加の調査において、この原因菌の遺伝子指紋(genetic fingerprint)が、4症例で特定された全ての原因菌の遺伝子指紋と一致していることが判明した。以上のことから CDC は、このアロマスプレーがジョージア州の患者の感染源であると、また、州の保健部門と協力して、このアロマスプレーあるいは同じ汚染物質を含む別の製品が、他の3症例にも関連している感染源であると結論付けた。

図 問題となったアロマスプレーと同一製品⁸

“Better Homes & Gardens Lavender & Chamomile Essential Oil Infused Aromatherapy Room Spray with



³ 類鼻疽 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. 厚生労働省 HP. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-38.html> [Accessed March 16, 2022].

⁴ 所持や輸入の禁止、許可、届出、基準の遵守等の規制. 感染症法に基づく特定病原体等の管理規制について. Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kekaku-kansenshou17/03.html [Accessed March 21, 2022].

⁵ Melioidosis. 2022. 2021 Multistate outbreak of melioidosis. [online] Available at: <https://www.cdc.gov/melioidosis/outbreak/2021/index.html> [Accessed 15 March 2022].

⁶ 2021. CDC identifies rare bacteria in aromatherapy product. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1022-aromatherapy-bacteria.html> [Accessed March 24, 2022].

⁷ 2021. CDC lab testing confirms cause of melioidosis outbreak. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1026-melioidosis-outbreak.html> [Accessed March 24, 2022].

⁸ 2021 multistate outbreak of Melioidosis. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/melioidosis/outbreak/2021/index.html> [Accessed March 24, 2022].

さらに CDC は、消費者製品安全委員会 (the Consumer Product Safety Commission) およびウォルマートと協力し、インドに所在するこのアロマスプレー製品の製造業者とも連絡を取り、この製品の成分が他の製品に使用されていないかを調査した。汚染されたアロマスプレー“Better Homes & Gardens Lavender & Chamomile Essential Oil Infused Aromatherapy Room Spray with Gemstones”には、当該製品の香りの他に5種類の異なる香りの製品があり、ウォルマートの全米55店舗及び同社の通販サイトを通じて、2021年2月から10月21日の間に販売されていた⁹が、事案後に全てがリコール対象となり¹⁰、約3900の製品が返却された¹¹。加えて CDC は、消費者がスプレーボトルそのもの及びその内容物をごみ箱や排水溝に廃棄しないように、様々な手段を講じて通知した。

(2) 4症例の詳細

a. 症例1 (53歳女性、カンザス州)

息切れ、咳嗽、倦怠感、脱力が4～5日間続いたため、2021年3月中旬、救急科を受診した。特記すべき既往歴としては、COPD、C型肝炎に続発した肝硬変、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症、多剤乱用及び乾癬性関節炎である。胸部CTで亜区域性肺塞栓症及び右上葉限局性硬化が認められた。入院時の臨床検査では、貧血(HCT 24.7%)を除き、特筆すべき事項はなかった。入院時に認められた市中感染性肺炎及び大腸菌による尿路感染に対し、抗生物質(セフトリアキソン及びアジスロマイシン)の投与が開始された。COPD増悪に対してステロイドも投与された。入院4日目、脳症、低血圧及び呼吸窮迫が発現したため、ICUへ移送され、抗生物質がバンコマイシン及びセフェピムに拡大された。ICUへの移送前に採取された血液培養でG(－)桿菌(以下、GNR)が認められ、抗生物質がメロペネム及びレボフロキサシンに変更された。このGNRは後に類鼻疽菌 *B.pseudomallei* と同定された。入院6日目、敗血症性ショックが発現し、昇圧薬及び機械的換気が必要となった。積極的治療にもかかわらず、患者の臨床状態は悪化し続け、入院9日目に死亡した。

b. 症例2 (4歳女児、テキサス州)

2021年5月下旬、1日嘔吐した後に活動性低下及び食欲低下を伴う発熱が3日間続き、小児科医を受診した。重大な既往歴はなかった。体温が100.5°F(約38.1°C)であることを除き、身体的診察で顕著な所見は認められなかった。患者はウイルス性胃腸炎と診断されたが、2日後、持続する発熱(103.1°F(39.5°C))により、緊急治療のために搬送された。胸部X線は正常で、白血球数は17.7であったため、尿路感染と診断され、アモキシシリン/クラバン酸を処方され退院した。血液培養で増殖は認められず、尿培養で大腸菌が増殖した。最初の病状改善後、患者は2日後に救急部(ED)に戻ったが、断続的な発熱、嘔吐の再発及び進行性の嗜眠が認められた。発熱(100.9°F(約38.3°C))、頻脈、頻呼吸が認められ、白血球数は16.0であった。敗血症性ショック/髄膜脳炎と診断されて小児集中治療室(PICU)に入院し、セフトリアキシンの投与が開始された。大量の分泌物を嘔吐した後、酸素飽和度が40%まで低下したため、挿管が実施された。PICU滞在中、呼吸状態及び神経学的状態は悪化し続けた。耐性菌感染症が懸念されたため、抗生物質はメロペネムとバンコマイシンに拡大された。MRI検査で急性散在性脳脊髄炎が懸念され、神経学的悪化が狂犬病によるものである可能性があったため、入院初期にステロイドが投与された。下気道培養で類鼻疽菌が増殖したため、ステロイドの投与は中止された。当初、これはMALDI-TOF機器で *B.thailandensis* と誤同定されていた。スルファメトキサゾールとトリメトプリムとの併用、及び、メロペネムの後にセフトアジジムが合計8週間静脈内投与され、その後、さらに6カ月間の除菌療法が継続された。退院から3カ月経っているが、患者は車椅子生活となり言葉が話せない状態である。

c. 症例3 (53歳男性、ミネソタ州)

患者の精神状態の変化と脱力に家族が気づき、2021年5月下旬に救急科を受診した。既往歴としてアルコール

⁹ 2人が死亡した熱帯感染症、市販のアロマスプレーとの関係判明 米CDC. *CNN.co.jp*. Available at: <https://www.cnn.co.jp/usa/35178614.html> [Accessed March 17, 2022].

¹⁰ Walmart recalls better homes and gardens essential oil-infused aromatherapy room spray with gemstones due to rare and dangerous bacteria; bacteria identified in this outbreak linked to two deaths. *U.S. Consumer Product Safety Commission*. Available at: <https://www.cpsc.gov/Recalls/2022/Walmart-Recalls-Better-Homes-and-Gardens-Essential-Oil-Infused-Aromatherapy-Room-Spray-with-Gemstones-Due-to-Rare-and-Dangerous-Bacteria-Bacteria-Identified-in-this-Outbreak-Linked-to-Two-Deaths> [Accessed March 24, 2022].

¹¹ Anon, 2021. CDC lab testing confirms cause of melioidosis outbreak. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1026-melioidosis-outbreak.html> [Accessed April 12, 2022].

ル依存及び喫煙があった。脳MRI所見はウェルニッケ脳症と一致し、急性代謝性脳症の治療のために入院した。入院中に股関節痛が認められ、腰部MRIの骨盤画像で、股関節痛の原因と考えられる軽度の変性変化が見られた。患者は6日後に退院し、移行ケア施設(TCF)に入所した。3日後、患者は発熱及び精神状態の悪化を呈してTCFから救急科に移された。体温は104°F(約40°C)、酸素飽和度は室温で90%であった。胸部CT所見は肺炎と一致しており、誤嚥又は院内感染肺炎の可能性があるのでメロペネムの投与が開始されたが、その後、発疹が発現したためセフトラジウムに変更された。血液培養でGNRが増殖した。発熱は認められず、酸素投与は中止されたが、入院6日目に右股関節痛の悪化を伴う発熱が再発した。股関節MRIにより、筋炎、敗血症性股関節の可能性、及び、右骨盤の骨髄炎などの急性炎症過程が明らかになった。関節液の培養でGNRが増殖した。血液培養は当初、MALDI-TOFで *B.thailandensis*、Vitek®2¹²で *Sphingomonas paucimobilis* と誤同定されていた。血液及び関節液の培養で、後に類鼻疽菌 *B.pseudomallei* と同定された。患者は6月23日に退院し、TCFに入所した。8週間のセフトラジウム静脈内投与を完了し、除菌療法としてスルファメトキサゾール・トリメトプリムの継続が計画された。退院後、精神錯乱は改善しないままであり、感染した股関節の骨壊死の証拠が認められた。

d. 症例4(5歳男児、ジョージア州)

患者は、3日間の脱力、咽喉痛、発熱、悪心/嘔吐を呈したことから、2021年7月中旬に救急科を受診した。重大な既往歴はなかった。受診時、発熱(102°F(約38.9°C))、頻脈、間欠的頻呼吸が認められた。白血球数は13.7と上昇しており、PCRで SARS-CoV-2 陽性であることも判明した。初回の胸部X線検査は正常であった。経過観察及び水分補給のため入院した。夜間に酸素必要量が増加し、呼吸不全が懸念されたため小児ICUに移送された。移送後の胸部X線検査では、滲出液を伴う両側下肺陰影が認められた。COVID-19の治療のためにレムデシビル及びデキサメタゾン、細菌重複感染の可能性に対してバンコマイシン及びセフトリアキソンの投与が開始され、その後、バンコマイシンはリネゾリドに変更された。発熱が持続し、呼吸状態が悪化していた。入院3日目、右上肢脱力が発現した。入院4日目に、瞳孔が散大し、反応がなく、CTスキャンで左大脳皮質及び中脳に及ぶ大きな脳梗塞が認められた。全ての蘇生処置を行ったが心肺状態が徐々に悪化し、神経学的に無反応となり、入院4日目に死亡した。肺スワブで類鼻疽菌 *B.pseudomallei* が増殖した。剖検標本の病理組織学的検査では、播種性メリオイドーシスに一致する肝臓及び脳の微小膿瘍を伴う化膿性壊死性肺炎が認められた。免疫組織化学的検査では、肺、肝臓、脾臓及び脳に類鼻疽菌が認められ、肺組織及び上気道組織に SARS-CoV-2 が認められた。

(3) 同時期に発生した、家庭用淡水水槽を介した症例発生¹³

● 症例(56歳、女性、メリーランド州)

2019年10月、州在住の9月20日に入院した女性の血液培養検体から *B. pseudomallei* が分離された旨の報告が、メリーランド州保健局から CDC にあった。症例は既往歴として、多発性筋炎、関節リウマチ、糖尿病があり、症状発現の1カ月前に長期の免疫抑制剤(メトレキサート、アザチオプリン、プレドニン)を中止していた。

入院2日前から発熱、咳、胸痛を呈し、入院0日目(抗菌薬投与前)に血液培養でグラム陰性桿菌が分離されたため、セフトリアキソン及びアジスロマイシンが開始され、4日目の *B. pseudomallei* 確認後はメロペネムに変更された。その後下熱し、症状は改善したが、菌血症が持続したため集中治療期間を延長し、入院11日目に退院となった。退院後は外来にてメロペネム点滴を継続していたが、投与開始3週間後に肺膿瘍が疑われ再入院し、ST合剤を併用した。最終的にメロペネムを10週間、ST合剤を12週間投与し、治療を完了した。

Multilocus sequence typing (MLST)¹⁴の結果ではマレーシア、タイ、ベトナムの症例で確認されていた配列タイプ369であることが判明し、全ゲノムシーケンス(WGS)ではシンガポール及びマレーシアに代表される東南アジアのゲノムと類似していたことが判った。分離株が東南アジアに関連していたこと、及び、10月から12月にかけて実施した調査で症例患者及び同居者の誰にも渡航歴がないことが確認されたため、患者宅の水槽及び

¹² Vitek®2 Compact (バイテック®2 コンパクト) 自動細菌同定検査装置. 和研薬株式会社 機器オンライン. Available at: <https://www.wakenyaku.co.jp/ctg/det.php?i=358> [Accessed April 1, 2022].

¹³ 家庭用淡水水槽を介した *Burkholderia pseudomallei* 感染症(類鼻疽)の報告 - 米国. *NIID 感染症情報*. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/melioidosis/1362-idsc/iasr-out/10857-502f01.html> [Accessed April 17, 2022].

¹⁴ Multi-locus sequence typing. *PubMLST*. Available at: <https://pubmlst.org/multilocus-sequence-typing> [Accessed April 17, 2022].

熱帯魚との接触に焦点を当てた調査が実施された。症例患者宅の環境サンプル(淡水水槽(水槽A及びB)の水、砂利、水槽フィルター、魚の死骸、その他住居内のサンプル)が採取され、CDC で培養・同定が実施された。その結果、23の環境サンプルのうち、水槽 B からの3つのサンプルが培養及び PCR により *B. pseudomallei* 陽性を呈した。

症例患者は、7月に大型小売店で水槽と砂利を、そのペットショップで熱帯魚のチェリーバーブ(水槽 A 用)を3匹(インタビュー時には生存)、そして熱帯魚ファンシーテールグッピー(水槽 B 用)を3匹(8月中に死亡)、また、発症後の 10 月中に同じ店から熱帯魚タイガーバーブ(水槽 B 用)を3匹(11月中に死亡)購入している。症例患者は8月に水槽 B のみ、水や砂利の中に素手や腕を入れて掃除をしている。

(4) 米国における2事案からの考察

今般発生した2事案に関しては、どちらも輸入製品あるいは輸入観賞魚からの感染であり、幸い症例数も感染拡大も限定的であり、短期間で終息した。これは、米国において類鼻疽及びその原因菌を以下のように位置付けており、原因菌の検査及び報告体制を整えていたことも寄与していると考えられる。

a. 位置付け¹⁵

類鼻疽の致死率は、治療をしない場合は約90%、適切な抗生剤を使用した場合は40%未満、集中治療施設での治療の場合は約20%になるが、いずれも十分な治療管理が必要である。原因菌 *B. pseudomallei* は、通常、米国内の土壌や水には生息しておらず、類鼻疽を発症すると致死率が高いことから、米国保健福祉省(HHS: United States Department of Health and Human Services)及び米国農務省(USDA: United States Department of Agriculture)は、この菌を『第 1 階層生物剤・毒素(Tier 1 select agents and toxins)』に分類し、公衆の健康と安全、動植物の健康、または動植物製品に深刻な脅威をもたらす可能性がある病原体として、厳重な管理を要するものに指定している¹⁶。

b. 検査及び報告体制

以下では米国における類鼻疽症例の報告要領として、ミネソタ州¹⁷の例を取り上げる。

ミネソタ州では州法¹⁸により、炭疽やコレラなどの特定の感染症の報告を義務付けている¹⁹。CDC の定義²⁰により、州内において類鼻疽の確定例、疑い例及び死亡例を担当した医療従事者(医療施設、医療研究所、および特定の状況では獣医および獣医医療研究所)(Health care practitioners (health care facilities, medical laboratories, and in certain circumstances veterinarians and veterinary medical laboratories))は、州法に基づいて州保健局公衆衛生研究所(MDH-PHL: the Minnesota Department of Health, Public Health Laboratory)に直ちに疾病を報告する義務がある。また、医療従事者だけでなく、様々な施設、例えば、学校、保育関連施設、またはキャンプ場の責任者も、MDH-PHL に報告することが求められている。

MDH-PHL への報告の際には、原因菌の臨床分離株の提出が求められているが、これが入手できない場合は、臨床資料(Clinical materials)を提出しなくてはならず、これには患者検体(patient specimen)、核酸(nucleic acid)あるいはその他の検査資料(other laboratory material)が含まれている。なお、分離株あるいは臨床資料の輸送に関しては、州保健局の規制に準拠した宅配便あるいは郵便による輸送用パッケージを使用し、その一切を提出元の責任としている。

なお、MDH-PHL は、生物学的脅威のための実験室対応ネットワーク(LRN: Laboratory Response Network)のBSL1の機能を持つミネソタ州のリファレンス・ラボの一つであり、LRNの現場ラボ(Sentinel Clinical Laboratories)から照会されたバイオテロの潜在的な病原体の確認試験を実施する。また、LRNの最上位に位置するCDC、米国陸軍感染症研究所(USAMRIID: United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases)、及び、海軍医学研究センター(NMRC: Naval Medical Research Center)などの国立の

¹⁵ 2020. Security plan guidance: Section 11(f) – tier 1 security. *Federal Select Agent Program*. Available at: <https://www.selectagents.gov/compliance/guidance/security-plan/section11f.htm> [Accessed March 24, 2022].

¹⁶ Select agents and toxins list. *Federal Select Agent Program*. Available at: <https://www.selectagents.gov/sat/list.htm> [Accessed April 17, 2022].

¹⁷ Persons required to report disease, *Infectious Disease Reporting*. Available at: <https://www.health.state.mn.us/diseases/reportable/reporters.html> [Accessed April 12, 2022].

¹⁸ Office of the revisor of statutes. *4605 - MN Rules Chapter*. Available at: <https://www.revisor.mn.gov/rules/4605/> [Accessed April 17, 2022].

¹⁹ Reportable disease poster: Infectious disease reporting, *Minnesota Dept. of Health*. Available at: <https://www.health.state.mn.us/diseases/reportable/rule/poster.html> [Accessed April 17, 2022].

²⁰ Melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) | CDC. *National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)*. Available at: <https://ndc.services.cdc.gov/conditions/melioidosis/> [Accessed April 17, 2022].

研究所とともに連絡体制を整備し、特殊な病原体の特性評価、生物学的鑑識、高病原体の取扱いなどに寄与している。

4. 類鼻疽に対する今般の日本の対応及び今後のリスク

(1) 今般の日本の対応

国内においては、これまで海外渡航歴のある患者による輸入感染症例として19例が報告されているが、今般、米国において、類鼻疽が流行する国からの輸入製品からの感染発生及び家庭用淡水水槽を介した症例発生が報告されたことから、厚生労働省健康局結核感染症課から都道府県等に対して、『類鼻疽に関する周知啓発について』の事務連絡が発出され、周知啓発が実施された²¹。同連絡では、感染が疑われる例を診察した際には、輸入製品の使用や輸入動物との接触も視野に入れた早期診断を注意喚起している。

なお、日本においては、『感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号)²²』及び『感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令(平成10年政令第420号)²³』により、類鼻疽を4類感染症に位置づけ、この症例を診断した医師は、都道府県知事等に対して直ちに届け出ることが義務づけられている。

(2) 今後のリスク

類鼻疽は日本国内での発生例がない²⁴ことから、原因菌 *B.pseudomallei* は国内に存在しないとされ、国内環境からの感染リスクはないと考えられる。しかし、海外渡航者が国内に持ち込む例は過去にあったことから、今後も渡航者や帰国者による輸入症例の可能性はある。また、今般の米国の例のような、類鼻疽の流行国からの輸入製品や輸入観賞動植物からの感染の危険性があることも認識しておく必要がある。

さらに重要なことは、今般の米国の輸入製品の事案では、故意ではなかったが、原因菌が輸入製品のスプレーボトルに混入しており、それが米国内で特定の地域や人を選ぶことなく行き渡り、日常においてそれを噴霧したことにより経気道感染が生起していることである。つまりこれは、悪意のある者が、故意に、輕易に、致死性の高い感染症の原因菌を持ち運ぶことができ、さらにそれを標的となる対象者、あるいは不特定多数の人々が日常生活の中で使用する(噴霧する)ことにより、感染させることが可能であることを示している。この観点から、*B. pseudomallei* は、生物兵器として利用された事例はないものの、そのポテンシャルを認識しておく必要がある。

5. 日本における類鼻疽症例発生時の留意事項

(1) 専門の医療・研究機関との情報共有

日本には現在まで原因菌 *B. pseudomallei* が存在しないことから、国内で発見・発生した症例は全てが海外からの持ち込み感染であった。よって、症例を普段から診察・診療している、あるいは類鼻疽を意識して医療行為を実施している医療機関はほぼないと考えられる。さらに、類鼻疽の症状は様々であることから一定せず、上述したように症例に関する経験値が乏しいために他疾患との誤診を招く可能性がある。従って、少しでも類鼻疽が疑われる場合は、情報共有も含めて、国立感染症などの専門の医療・研究機関へ問い合わせることが重要である。

(2) 検査及び関係機関との連携

米国の事案のように、輸入製品や輸入観賞動物から感染する可能性を考慮する必要がある。患者に流行地域への渡航歴がないうえで類鼻疽が疑われる場合は、物品が感染源となっていることも考慮し、積極的に培養検査を実施することが必要である。さらに、確定診断となった場合は、医療・研究機関だけでなく、人為的な行為も想定した警察や消防などの行政執行機関との情報共有・連携が重要となる。

²¹ 事務連絡 令和3年12月27日、厚生労働省 通知・事務連絡。Available at:

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/dl/211227-1.pdf> [Accessed April 17, 2022].

²² 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成十年法律第百十四号)。デジタル庁 法令検索。Available at: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=410AC0000000114> [Accessed April 17, 2022].

²³ 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行令。デジタル庁 法令検索。Available at: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=410CO0000000420> [Accessed April 17, 2022].

²⁴ ベトナムで感染した類鼻疽の1例。病原微生物検出情報 (*Infectious Agents Surveillance Report: IASR*)。Available at: <https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/362/kj3623.html> [Accessed March 16, 2022].

(3) 訓練・演習による実地的確認

類鼻疽のような症例の経験値が乏しく、病原体から容易にエアロゾル感染し、症状が一定せず、予防が困難な感染症となれば、公衆衛生組織の対応が後手となるリスクが想定される。今回の事例は、秘匿型の発生シナリオに類似するものであり、今回の事例を題材にして、連絡のための組織間の連携、体制、態勢、連絡手段などの確認のための実地的訓練が重要であると考えられる。

6. 終わりに

米国における類鼻疽発生事例を検討した。本事例は、秘匿型バイオテロの対応を検討する上で有用な事例であると考えられる。これを発展させた、類鼻疽菌 *B.pseudomallei* が生物テロに使用され、あるいは使用された疑いを想定したシナリオを検討し、そのシナリオにおいて演習・訓練を計画・実施し、医療・研究機関及び行政執行機関とのネットワークの維持・連携を強化することは、将来の公衆衛生組織にとって必要不可欠である。

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成31年厚生労働省告示第48号）、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（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

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 |
|------|---------|-----------|-----|------|-----|-----|-----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

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 |
|--|--|--------------------|----|--|------|
| Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kinoshita H, Sugimoto S, Yoshikawa T, Kurosu T, Takamatsu Y, Shimojima M, Toda S, Hamada Y, Fujisawa N, Sugimoto T, Saijo M. | Development of an RT-LAMP Assay for the Rapid Detection of SF-TS Virus. | Viruses | 13 | 693(doi: 10.3390/v13040693) | 2021 |
| Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kawahara M, Kitaura S, Yoshikawa T, Fukushi S, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. | Favipiravir treatment prolongs the survival in a lethal mouse model intracerebrally inoculated with Jamestown Canyon virus. | PLoS Negl Trop Dis | 15 | e0009553(doi:10.1371/journal.pntd.0009553) | 2021 |
| Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. | Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. | J Travel Med | 28 | taab151(doi:10.1093/jtm/taab151) | 2021 |
| Inagaki T, Taniguchi S, Kawai Y, Maeki T, Nakayama E, Tajima S, Takayama H, Lim CK, Saijo M. | Leu-to-Phe substitution at position 146 decreases the growth capability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. | Sci Rep | 11 | 19635(doi:10.1038/s41598-021-99086-2) | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|---------------------|-------|-------------------------------------|------|
| Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Saijo M. | A Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected from a Sick Dog with SFTS Virus Infection. | Jpn J Infect Dis | | doi:10.7883/yoken.JJID.2021.796. | 2022 |
| Taniguchi S, Inagaki T, Tajima S, Suzuki T, Yoshikawa T, Fukushi S, Park ES, Fujii H, Morikawa S, Tani H, Nakayama E, Maeki T, Shimojima M, Lim CK, Saijo M. | Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. | J Virol. | 96 | e0004922 (doi:10.1128/jvi.00049-22) | 2022 |
| Saijo M. | Severe fever with thrombocytopenia syndrome, a viral hemorrhagic fever, endemic to Japan: achievements and directions to the future in the scientific and medical research. | Jpn J Infect Dis | | doi:10.7883/yoken.JJID.2021.851 | 2022 |
| Adachi E (corresponding author), Nagai E, Saito M, Isobe M, Konuma T, Koga M, Tsutsumi T, Nannya Y, Yotsuyanagi H | Anti-spike protein antibody titer at the time of breakthrough infection of SARS-CoV-2 omicron. | J Infect Chemother. | | S1341-321X(22)00100-32022 | 2022 |
| Adachi E (corresponding author), Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H | Transient depletion of T cells during COVID-19 and seasonal influenza in people living with HIV. | J Med Virol | 94(5) | 1789-1791 | 2022 |
| Yoshikawa T. | Third-generation smallpox vaccine strain-based recombinant vaccines for viral hemorrhagic fevers. | Vaccine. | 39 | 6174-81 | 2021 |
| Yoshikawa T. | Vaccine Development for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. | Viruses. | 13 | 627(doi:10.3390/v13040627) | 2021 |

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3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 (所属部署・職名) ウイルス第一部・客員研究員
(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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月12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 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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。

- 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 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
- 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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3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 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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3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 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
- 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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3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 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
- 研究者名 (所属部署・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
- 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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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:) |

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3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 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。