

「マシギザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と  
リスクアセスメントに関する研究」

病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ

研究分担者 脇田 隆字 国立感染症研究所  
研究協力者 大西 真 国立感染症研究所  
研究協力者 長谷川 秀樹 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター  
研究協力者 影山 努 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター  
研究協力者 鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部  
研究協力者 片野 晴隆 国立感染症研究所感染病理部

研究要旨

新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめをおこなう。病原体検査系として、リアルタイム PCR 法の性能試験を実施し比較検討、LAMP 法などの迅速核酸検出法および血清診断法の開発状況を検討する。これらの研究により国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する。新たな検査方法の開発および整備も急務であり、必要な協力について調査した。さまざまな検査系の開発が進んでいることを確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は「病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ」である。新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめを実施する。

B. 研究方法

1. リアルタイム PCR 法の性能試験を実施し比較検討する
2. LAMP 法などの迅速核酸検出法の開発状況を検討する
3. 血清診断法の開発状況を検討する
4. 国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する

(倫理面への配慮)

本実験で実施した研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 国内のリアルタイム PCR 法の性能試験を実施した。感染研に保存されている既存検体を用いて感度、特異度について検討した。また、アカデミアおよび企業が開発するキットについても開発を促進するために陽性コントロールの分与、陽性および陰性検体パネルの作製をおこなった。変異ウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 法を構築した。

2. 変異ウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 法の実施に必要な試薬は地方衛生研究所に配布された。
3. 新型コロナウイルスのゲノム解析については外部への委託や、地方衛生研究所や検疫への技術移転などにより検査能力の向上および均てん化に努めた。
4. 患者情報および検体の取りまとめにおいては REBIND 事業が開始された。所内での対応体制を構築した。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症の流行が継続し、変異株の出現により、国内におけるゲノム解析を含めた変異株の検査体制の整備および強化が課題となっている。新たな変異株の出現など感染状況の進展により、必要な検査体制も変化する。状況の変化に迅速に対応していくことが求められる。新たな検査方法の開発および整備、地方衛生研究所などへの技術移転・研修も急務であるため、こちらも必要な協力について調査し実施していく。

E. 結論

新型コロナウイルス検査系の開発について実施した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano K, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y, Temporal maturation of Neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.15. Epub 2021 Jul 2. PMID:34246326; PMCID: PMC8249673.
2. Jeong YD, Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Bento AI, Fujita Y, Jung IH, Aihara K, Watashi K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S, Ajelli M, Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. *Elife*. 2021 Jul 27;10: e69340. Doi:10.7554/eLife.69340. PMID:34311842; PMCID: PMC8315804.
3. Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, Kohno S, Miyazaki Y, Norimoto S, Nakaoka S, Koizumi Y, Asai Y, Aihara K, Watashi K, Thompson RN, Shibuya K, Fujii K, Perelson AS, Iwami S, Wakita T. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med*. 2021 Jul 6;18(7): e1003660. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003660. PMID:34228712; PMCID: PMC8259968.
4. Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwanami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor*in vitro*. *Front Microbiol*. 2021 Apr 30; 12:651403. Doi:10.3389/fmicb.2021.651403. PMID:33995308; PMCID: PMC8119653.
5. Hosogaya N, Miyazaki T, Fukushige Y, Takemori S, Morimoto S, Yamamoto H, Hori M, Kurokawa T, Kawasaki Y, Hanawa M, Fujii Y, Hanaoka H, Iwami S, Watashi K, Yamagoe S, Miyazaki Y, Wakita T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S; Nelfinavir Study Group. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. *Trials*. 2021 Apr 28;22(1):309. Doi:10.1186/213063-021-05282-w. PMID:33910617; PMCID: PMC8080096.
6. Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience*. 2021 Apr 23;24(4):102367. Soi: 10.1016/j.isci.2021. 102367. Epub 2021 Mar 26. PMID:33817567; PMCID: PMC7997640.
7. Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Fujita Y, Li M, Zoh RS, Aihara K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S. Time variation in the probability of failing to detect a case of polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2 as estimated from a viral dynamics model. *J R Soc Interface*. 2021 Apr;19(177): 20200947. Doi: 10.1098/rsif.2020.0947. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33878277; PMCID: PMC8086922.
8. Sekizuka T, Itokawa K, Yatsu K, Tanaka R, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Ohnishi M, Wakita T, Kuroda M; COVID-19 Genomic Surveillance at International Airport Quarantine Stations in Japan. *J Travel Med*. 2020 Nov 24;28(2): taaa217. Doi:10.1093/jtm/taaa217. Epub ahead of print. PMID:33236052.
9. Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Tanaka R, Yatsu K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Sadamatsu K, Taira M, Shibata S, Nomoto R, Hiroi S, Toho M, Shimada T, Matsui T, Sunagawa T, Kamiya H, Yahata Y, Yamagishi T, Suzuki M, Wakita T, Kuroda M. A Genome Epidemiological Study of SARS-CoV-2 Introduction into Japan. *mSphere*. 2020 Nov 11;5(6): e00786-20. Doi: 10.1128/mSphere.00786-20. PMID:33177213; PMCID: PMC7657588.
10. Kutsuna S, Suzuki T, Hayakawa K, Tsuzuki S, Asai Y, Suzuki T, Ide S, Nakamura K, Moriyama Y, Kinoshita N, Hosokawa N, Osawa R, Yamamuro R, Akiyama Y, Miyazato Y, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Saito S, Ishikane M, Morioka S, Yamamoto K, Ujiie

M, Terada M, Nakamura-Uchiyama F, Sahara T, Sano M, Imamura A, Sekiya N, Fukushima K, Kawana A, Fujikura Y, Sano T, Suematsu R, Sakamoto N, Nagata K, Kato T, Katano H, Wakita T, Sugiyama H, Kokudo N, Ohmagari N. SARS-CoV-2 Screening Test for Japanese Returnees From Wuhan, China, January 2020.

Open Forum Infect Dis. 2020 Jun 20;7(7): ofaa243.

Doi: 10.1093/ofid/ofaa243.

PMID:32754627; PMCID: PMC733761.

11. Sekizuka T, Itokawa K, Kageyama T, Saito S, Takayama I, Asanuma H, Nao N, Tanaka R, Hashino M, Takahashi T, Kamiya H, Yamagishi T, Kakimoto K, Suzuki M, Hasegawa H, Wakita T, Kuroda M. Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Aug 18;117(33): 20198-20201.

Doi: 10.1073/pnas.2006824117. Epub 2020 Jul 28.

PMID:32723824; PMCID: PMC7443927.

12. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, Suzuki M, Gu Y, Sakaguchi M, Tajima T, Takaya S, Ohmagari N, Takeda M, Matsuyama S, Shirato H, Okinaka K, Griffith M, Parry AE, Barnetson B Leonard J, Wakita T. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. J Infect Dis. 2020 Sep 1; 222(7): 1098-1102.

Doi: 10.1093/infdis/jaa437.

PMID: 32691828; PMCID: PMC7454703.

13. Yamagishi T, Kamiya H, Kakimoto K, Suzuki M, Wakita T. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. Euro Surveill. 2020 Jun;25(23): 2000272.

Doi: 10.2807/1560-7919.ES.2020.25.23.2000272.

Erratum in: Euro Surveill.2020 Jun;25(24):

PMID:32553062; PMCID: PMC7403638.

14. Arima Y, Shimada T, Suzuki T, Kobayashi Y, Tsuchihashi Y, Nakamura H, Matsumoto K, Takeda A, Kadokura K, Sato T, Yahata Y, Nakajima N, Tobiume M, Takayama I, Kageyama T, Saito S, Nao N, Matsui T, Sunagawa T, Hasegawa H, Ohnishi M, Wakita T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection among Returnees to Japan from Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jul; 26(7): 1596-600. Doi: 10.3201/eid2607.200994. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32275498; PMCID: PMC7323539.

15. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship—Yokohama, Japan, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 20;69(11): 312-313.

Doi: 10.15585/mmwr.mm691e2.

ERRATUM in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020

Apr 03;69(13):389. PubMed PMID: 32191689.

## 2. 学会発表

1. 脇田隆字: COVID-19 の流行とわが国の対策、第80回日本公衆衛生学会総会 地衛研フォーラム、京王プラザ、東京(2021.10.29)

2. 脇田隆字: 新型コロナウイルス感染症その現状と課題、第67回日本学校保健学会、愛知学院大学日進キャンパス、愛知県(2021.11.5-7)

## G. 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