

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
令和6-7年度 総合研究報告書
新興・再興感染症流行時の血液製剤の安全性確保のための研究

研究代表者 水上 拓郎 国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所
次世代生物学的製剤研究センター センター長

研究要旨：

血液製剤における HIV, HCV, HBV 等の既知のウイルス安全性に関しては、献血血液における高感度抗体・抗原検査、個別核酸増幅検査の導入や製造工程中における病原体の除去・不活化処理の導入により、感染リスクが低下し、高い安全性が確保されてきた。しかし新興・再興感染症に関しては無症候ドナーからの献血・輸血により感染する可能性があるため、情報収集・リスク分析・新規病原体検出法開発・血中動態解析・製造工程中での不活化評価に基づくリスク評価を迅速に行える体制の構築が必要である。

本研究課題では、国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所(NIID) と日本赤十字社で協力体制を構築し、定期的な情報収集・リスク評価体制を構築し、2024-2025年度の情報に基づき、分析・リスク評価を行った。またウイルスの血中動態に基づく迅速リスク評価法をモデルウイルス及び MPXV を用いて立ち上げた。

培養が困難なウイルスに関しては、培養法の改良を行い、HBV に関しては HBV 陽性血漿の複数回凍結融解や保存温度が感染性に与える影響を解析し、極めて安定性が高いウイルスであることを明らかにした。また HBs 免疫グロブリン製剤の遺伝子型 B への中和活性が低いことを明らかにした。パルボウイルス B19 (19V) に関しては、外来性 DNA を認識する分子を遺伝子改編し、感受性が数十倍高い細胞株の作製に成功した。

献血血液における次世代シーケンス解析技術を用いた病原体検出法を開発する目的で、NGS の血液中の病原体検出法の確立のため、標準作業手順書、解析プログラムを整備し、NGS 解析の運用基盤の構築を進め、非感染血液からの標準データ取得と解析パイプラインの開発、感染血液を用いた検証と改良を行った。

またエムボックスに関しては、Mpox をモデルに血液中の中和抗体価測定系の改良と評価を行う目的で、より簡便で多検体の測定を可能とする感染細胞で形成されるフォーカスを標識抗体で検出するフォーカス減少法を用いた中和抗体価測定系を検討し、検出に蛍光抗体を用いることで感度が向上することを明らかにした。

また、節足動物媒介性ウイルス感染症に関しては、2025 年の国内でのデング熱輸入症例数は、162 例で、中南米においてブラジルを中心にデング熱の流行が確認されており、ブラジルでの献血血においては多くのデングウイルス遺伝子が検出されていた。さらにデングウイルスの遺伝子診断系におけるプライマー・プローブセットを見直し、関係機関と共有することで献血血の検査体制の整備に努めた。

また、ヒトにおいてウイルス血症を引き起こす潜在的リスクを内包する昆虫媒介性ウイルスの感染動態を解明し、血液製剤の安全性確保に資する知見を得ることを目的として、フクオカウイルス (FUKV) に焦点を当てた蚊個体を用いた感染実験と、野外捕集蚊のウイルス保有調査を実施し、FUKV がステフェンスハマダラカによって媒介可能であることが実験的に証明した。

また近年、世界的に流行が拡大している高病原性鳥インフルエンザウイルス

(Highly Pathogenic Avian Influenza Virus, HPAIV) に関しては、国内への侵入状況およびヒトへの感染リスクを評価する必要性があり、本研究では、簡易キットにより抗インフルエンザウイルス抗体スクリーニング陽性となった野生動物血清を対象とした HA 亜型の特定方法の確立を試みた。HA 外套 VSV シュードウイルスはウイルス力価が低いため、改良が必要であったが、WHO のワクチン株を用いた中和試験系を構築し、和歌山県で捕獲されたアライグマの血清から抗 H5 抗体の検出に成功した。さらに、東京都内のアライグマにおいても抗体疫学調査を行い、108 頭中 1 頭から抗 H5 抗体を検出した。今後継続的な調査を続けることで、国内における HPAIV の侵入状況の可視化と、それに基づく公衆衛生リスクの評価ならびに血液製剤の安全性評価に資することが期待される。

分担研究者

岡田 義昭	埼玉医科大学 医学部 客員准教授
相内 章	JIHS 国立感染症研究所 感染病理部 室長
堀場 千尋	JIHS 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長
林 昌宏	JIHS 国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
小林 大介	JIHS 国立感染症研究所 昆虫医科学部 主任研究官
黒田 雄大	JIHS 国立感染症研究所 獣医科学部 研究員

A. 研究目的

血液製剤における HIV, HCV, HBV 等の既知のウイルス安全性に関しては、日本赤十字社による献血血液における高感度な抗体・抗原検査、個別核酸増幅検査の導入や血漿分画メーカーにおける製造工程中における病原体の除去・不活化処理の導入により、感染リスクが低下し、高い安全性が確保されている。しかし血液製剤はヒトの血液を原材料としているため、未知の病原体の混入リスクがあり、また新興・再興感染症に関しては無症候

ドナーからの献血・輸血により感染する可能性があるため、献血血液の安全性を確保するためには、情報収集・リスク分析・新規病原体検出法開発・血中動態解析・製造工程中での不活化評価に基づくリスク評価を迅速に行える体制の構築が必要である。

そこで本研究課題では、国立健康危機管理研究機構(JIHS) 国立感染症研究所(NIID) と日本赤十字社で協力体制を構築し、①定期的な情報収集・リスク評価体制を構築するとともに、②献血血液における次世代シーケンス解析技術を用いた病原体検出法を開発する。また Mpox をモデルに③血液中の中和抗体価測定系の改良と評価を行うとともに、④血中動態・血液製剤の製造工程中での不活化評価による迅速リスク評価法を確立する。さらに、新興・再興感染症対策として⑤哺乳類における動物由来感染症発生状況や⑥蚊等媒介性ウイルスの検査系の開発及び⑦発生状況を調査する体制を構築する。また⑧HBV 等の培養が困難なウイルスの高感度 in vitro 不活化評価系の開発を行い、新興・再興感染症対策基盤を強化する。

B. 研究方法と結果

1. 情報収集・リスク評価体制構築及び新興・再興感染症迅速リスク評価法の開発

情報収集とリスク分析に関し 2024-2025 年度は国内・国外で発生している感染症に関し, ProMED Mail 等の情報に基づき, WHO のサイト, CDC, ECDC, 各保健機関のサイトを適宜確認し, また論文報告されているものに関しては, 内容を精査した。また国内感染症発生動向も注視し, 国内で発生している感染症についても検討した。

2024 年度は SARS-CoV-2 の 5 類移行に伴い, 人流の流れが再開し, 様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが世界で確認された。Mpox の Clade 1b のアフリカ地域以外の欧州・アジアにおける輸入症例の増加に加え, デング熱の感染者数の増加, 米国における乳牛の H5N1 感染事例の増加, 麻疹の拡大, ブラジルにおけるオロプーシェ熱のアウトブレイクが確認された。特に, オロプーシェウイルスは垂直感染を示唆する論文報告に加え, 米国・欧州への輸入症例もあり, FDA も注意情報を喚起し, 米国輸血細胞治療学会 (AABB) も FACT SHEET を更新し, 注視している。

2025 年度は, 様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが世界で確認された。特にデング熱やチクングニア熱の発生が顕著で, チクングニア熱に関してはレユニオンで再度アウトブレイクが発生し, 2025 年 5 月 4 日までに確定症例 4 万例以上が確認された。2024 年 12 月より ID-NAT が導入され, Pathogen Reduction 血小板も導入された。献血血液では 1.4%の陽性が確認され, 輸血事例も確認されたが, 輸血感染は認められていない。また本邦では重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関し, 今まで西日本での感染事例がほとんどであったが, 岐阜, 神奈川, 茨城そして北海道でも確認された。また

Mpox に関しては, クレード 1b および 11b の組み換え株が英国及びインドで計 2 例報告され, 引き続き, 注意が必要であることが再確認された。

血中動態に基づく迅速リスク評価法の開発に関しては, 2024 年度は, モデルウイルスとしてワクチニアウイルス (LC16m8 株) を用い, 定量的評価のためのリアルタイム PCR を用いた核酸検査法の確立及びウイルス力価測定法を確立した。2025 年度は, 血液製剤における MPXV clade 11b 感染リスクを定量評価する系を構築し, MPXV は血液中で感染性が低下するが, 4°Cでは, MPXV の感染性は保持される傾向が見られた。今後, 血小板製剤についても同様の実験を行い, 幅広い種類の血液製剤における MPXV 11b 感染リスクについて評価を行う。

2. B 型肝炎ウイルスやパルボウイルス B19 等培養が困難なウイルスの培養法の改良と不活化法の評価

2024 年度は高感度に B 型肝炎ウイルス (以下 HBV) の感染性を評価できる系を作成し, 研究に用いる HBV 陽性血漿の凍結・融解の影響を検証し, 5 回まで感染性への影響は認められなかった。また安定性についても調べ, 血漿, 5%アルブミン, PBS にそれぞれ添加した HBV は 4°Cで少なくとも 4 週間の保管では感染性に影響はないことが確認できた。これは赤血球製剤に混入した場合, 保管期間に失活することなく感染性を保持することが示唆された。

2025 年度には In vitro 感染系を用いて国内, 及び海外で採漿された血漿から製造された HBs 免疫グロブリン製剤の遺伝子型 A, B, に対する中和活性を測定した。遺伝子型

A と C では差が認められなかったが、B に対しての中和活性は採血国によらず低かった。血漿のドナーは通常、遺伝子型 A のワクチンで免疫されているのでワクチンによって誘導される抗体は、遺伝子型 B への中和活性が低いことを示唆していると考えられた。

また、パルボウイルス B19 (19V) に関しては、外来性 DNA を認識する分子を遺伝子改編することで親株よりも数十倍高いウイルス量と 10 日以上感染が持続する細胞株を作成することに成功し、高い感受性を示す細胞株を同定することができた。

3. 中和抗体価測定系の改良と検証 (Mpox ウイルスに対する血清中和抗体価測定系の改良と検証)

エムボックスに関しては、リアルタイム PCR による検査系は構築されているが、抗体検査は候補となる抗原が多種類存在することが影響し、標的とする抗原が明確に決まっていない。そこで、機能的な抗体、つまりウイルス感染を阻害する中和抗体応答の評価が候補となる。古典的なプラーク減少法を用いた中和抗体価測定法は、作業が煩雑、測定域が狭い、多検体の処理が困難という課題がある。これを解決するために、感染細胞で形成されるフォーカスを標識抗体で検出するフォーカス減少法を用いた中和抗体価測定系の構築をした。Mpox ウイルス (MPXV) の特性と思われるが、ワクシニアウイルス (VACV) と比較して感度が低く得られた値のばらつきが大きいことが課題となった。本研究では、検出に蛍光抗体を用いることで感度が向上することを明らかにした。

4. 次世代シーケンス技術による血液中の病原体検出法の開発

次世代シーケンス (NGS) を用いた献血血液中の病原体検出法の確立を目的とし、非感染血液からの標準データ取得と解析パイプラインの開発、感染血液を用いた検証と改良を行う。実験室内操作である WET とデータ解析である DRY 両面からの最適化を図り、信頼性の高い血液用メタゲノム解析法の確立を目指す。NGS の血液中の病原体検出法の確立のため、標準作業手順書、解析プログラムを整備し、NGS 解析の運用基盤の構築を進めた。

5. 献血血の安全性を確保するための蚊媒介性ウイルスのウイルス学的解析

近年の交通網の発達と人的・物的交流の活性化により節足動物媒介性ウイルス (アルボウイルス) 感染症の流行域が急速に拡大し、新興・再興感染症として世界的規模で問題となっている。2024 年は特にデング熱が世界的に流行していることが示され、国内でのデング熱輸入症例も 200 症例を超えた。また中南米においてオロブーシェ熱が再興し、ブラジルを中心に多くの患者が報告された。さらにデングウイルスの遺伝子診断系におけるプライマー・プローブセットを見直し関係機関と共有した。

6. 蚊のウイルス保有実態と蚊媒介性ウイルスの感染・流行リスク解析

本邦には、生態や流行動態が未解明でありながら、ヒトにおいてウイルス血症を引き起こす潜在的リスクを内包する昆虫媒介性ウイルスが多数存在する。本研究は、これらウイルスの感染動態を解明し、血液製剤

の安全性確保に資する知見を得ることを目的として、今回、フクオカウイルス (FUKV) に焦点を当てた蚊個体を用いた感染実験と、野外捕集蚊のウイルス保有調査を実施した。その結果、FUKV がステフェンスハマダラカによって媒介可能であることが実験的に証明された。一方で、長崎県での野外捕集蚊約 4,000 頭を対象とした疫学調査において FUKV RNA は不検出であった。しかし、捕集蚊の大半がイエカ属で占められていたため、ハマダラカ属を介した広範な曝露リスクは依然として否定できず、的を絞った継続的な監視体制の構築が今後の課題として考えられた。

7. 動物におけるインフルエンザウイルスの簡易検査方法の確立

近年、世界的に高病原性鳥インフルエンザウイルス (Highly Pathogenic Avian Influenza Virus, HPAIV) の流行が拡大する中、その国内への浸潤状況およびヒトへの感染リスクを評価する必要性が高まっている。特に、感染野鳥との接触機会が多い野生動物における抗体疫学調査は、ウイルス浸潤の指標として有用である可能性がある。本研究では、野生動物血清を用いた抗体スクリーニング法および HA 亜型の診断系の確立を試みた。その結果、IDEXX 社製の汎 A 型インフルエンザウイルス抗体検出 ELISA キットを用いることで、アライグマ血清から IAV に対する抗体を検出することに成功した。また、HPAIV の主要なサブタイプである H5 および H7 亜型に着目し、HA 蛋白のみを外套させた VSV シュードウイルスの作製にも成功した。今後は、調査対象地域の拡大および陽性検体の HA 亜型同定を進めることで、国

内における HPAIV の浸潤状況の可視化と、それに基づく公衆衛生リスクの評価ならびに血液製剤の安全性評価に資することが期待される。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 考察

1. 情報収集・リスク評価体制構築及び新興・再興感染症迅速リスク評価法の開発

2024 年度は SARS-CoV-2 が 5 類感染症に移行した中で、様々な感染症が流行した。特に、海外でのデングやジカ熱の発生状況は、輸血による感染リスクがあるので、懸念される場所である。また、インフルエンザ対策等を鑑みると、本研究分担で進められている動物での実態調査を行い、適宜リスク評価することが望ましいと考えられる。またオロプーシェウイルスのような新興のウイルスも注視が必要である。

2025 年度は SARS-CoV-2 に続き、さまざまな感染症アウトブレイクが確認された。特にエムボックスは Clade1b の感染拡大、日本での輸入症例、日本と交流のある地域での増加をみると、引き続き監視・対策の強化が求められる。一方、デング、チクングニア、オロプーシェ熱に関しては引き続き注視が必要である。

また、新興・再興感染症迅速リスク評価法に関しては、白血球分画における MPXV の感染性は他分画よりも高かったことから、血液中では白血球が MPXV の主要な感染先であることが推測された。Mpox 患者血液で MPXV が検出されているにも関わらず、MPXV 輸血感染事例が未だ無い理由として、

①血中における MPXV ウイルス量は皮膚に比べて少ないこと, ②日本では帰国後 4 週間の献血を制限していること, ③血中環境下での MPXV の感染性は低下すること, ④白血球を除去した上で血液製剤を作製していることが主な要因であると推察される。

2. B 型肝炎ウイルスやパルボウイルス B19 等培養が困難なウイルスの培養法の改良と不活化法の評価

HBV は 4℃において溶媒に依らず長期間感染性を維持していることが明らかになった。核酸増幅検査で感度以下の極微量な HBV の混入した赤血球製剤 (4℃保存) によって感染した症例が報告されているが、それを裏付ける結果となった。また、-80℃のフリーザーが故障しても 4℃の冷蔵庫で保存すれば 1 ヶ月は対応できることも示された。HBV 陽性血漿は、採血から

我々に供給されるまでに少なくとも 2 回の凍結融解を経ている。凍結融解による感染性の影響を解析することは、血液製剤の不活化等の評価をする上で重要である。今回の研究によって少なくとも 5 回の凍結融解は感染性に影響がないことが証明できた。

また、これまで HBV の抗体価は、HBs 抗原に結合する抗体量で評価されてきたが、中和活性を反映しているのか確認する方法が一般的には無かったからである。我々は、先行研究で外来性 DNA を認識する分子を遺伝子改変することで HBV に高感受性になることを見出し、更に HBs-RNA を検出して感染性を評価することでバックグラウンドを抑えることに成功した。この細胞株を用いて HBs 免疫グロブリン製剤の中和活性を解析したところ、我々の感染系は中和活性を評

価するために有用であることがわかった。更に遺伝子型によって中和するために必要な抗体量が異なることを明らかにできた。HBs 免疫グロブリン製剤は、ワクチンでブ-スタ-をかけた供血者からの血漿が原料であることからワクチンによって誘導される抗体は、遺伝子型によって中和活性が低い抗体が誘導される可能性もあることも明らかにできた。我々の感染系は、簡便で安い費用で実施できることから今後、ワクチン開発や中和活性を指標にした標準品の制定などに使用できると考えられる。

B19V では、遺伝子改変によって従来よりも中期間感染し続く細胞株が得られた。これによって現行よりも高感度で感染性を評価できると期待できる。しかし、最終的に感染が消失してしまうことから更に細胞株を改良する必要がある。

3. 中和抗体価測定系の改良と検証 (Mpox ウイルスに対する血清中和抗体価測定系の改良と検証)

2024 年度従来のプラーク減少法を用いた中和抗体価測定系 (Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT) に替わる, FRNT を構築した。この FRNT を用いたこれまでの中和試験結果を見直したところ, VACV と比較すると MPXV に対しては感度が低く, 1 サンプルあたり独立した 3 列で得られる各中和抗体価のばらつきが大きいことが明らかになってきた。

2025 度は MPXV に対する感度ならびに中和抗体価のばらつきを改善する一つの対策として、従来の発色法による検出から、蛍光検出法の導入を検討した。反応性の異なる抗 E8L ならびに抗 A33R モノクローナル抗体

を用いた蛍光検出法により、MPXV に対する FRNT の感度は大幅に改善された。その一方で、得られる中和抗体価の値には影響がなかった。今回はウサギ抗 LC16 IgG 分画を被験サンプルとしてみなした FRNT の評価であるため、実サンプルを用いた蛍光検出による FRNT でどのような結果が得られるかは不明であり、今後の課題として残された。

また、今回は被験サンプルの希釈系列とウイルスの混合液を細胞に添加してからの培養時間は 18-20 時間とほぼ固定した状態での比較によるものである。VACV や MPXV は IMV と EEV を主に二つの形態からなり、これらは細胞に感染してからの時間で変わることが想定される。今後、ウイルス学的な解析により FRNT に適した培養時間がウイルスごとに決まる可能性も否定できない。今後の検討課題として研究を継続する必要がある。

4. 次世代シーケンス技術による血液中の病原体検出法の開発

メタゲノム解析を目的に開発された PATHDET パイプラインを昨年度の血液検体データを使用した参照配列を用いることで、血液検体により適した解析パイプラインに改良した。改良後の PATHDET パイプラインは、従来の解析パイプライン MePIC と比較し、Microbial Community DNA Standard の理論値と近いメタゲノム結果を出力しており、血液検体からの病原体検出目的におけるメタゲノム解析に有用であることが示唆された。今後、より広範な病原体を原因とした感染症患者検体を用いて、病原体検出の評価を行う予定である。さらに原因不明感染症に対しての病原体検出の可能性を調査

する必要がある。

5. 献血血の安全性を確保するための蚊媒介性ウイルスのウイルス学的解析

本研究においては、遺伝子検査に必要な陽性対照を提供することで、正確な検査結果が得られるようになった。よって献血血液の安全対策における感染症安全対策体制整備事業に対するデングウイルスおよびジカウイルス、チクングニアウイルス各 RNA の参照品の整備はアルボウイルス感染症の実験室診断の向上およびアップデートに資するものである。

オロプーシェ熱の主な症状は、発熱、悪寒、激しい頭痛/眼窩後部痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、吐き気、嘔吐、羞明等を最大 7 日間伴い、稀に風疹様の発疹、髄膜炎、脳炎、めまい、食欲不振、その他の全身症状を呈す。その症状からデング熱の重要な鑑別疾患である。患者の 6 割が寛解後に症状を再発することがある。イタリアにおけるキューバからの輸入症例では、血液、血清、尿および精液からオロプーシェウイルスが分離されているが、これまでのところ性行為による感染は確認されていない。献血血からのオロプーシェウイルスの検出例は報告されていないが、今後もその動向を注視する必要がある。

6. 蚊のウイルス保有実態と蚊媒介性ウイルスの感染・流行リスク解析

本研究では、我が国に常在するもしくはその可能性がありながらも、流行状態が詳しく判明していない蚊媒介性ウイルスの実態を明らかにするとともに、実験室内におけるウイルスの感染実験を行うことによって、それらウイルスの感染リスクを明らかにす

ることを目的としている。

2024 度は、野外における吸血性節足動物の採集調査ならびに、実験室において様々な蚊由来培養細胞を用いて、ウイルスの増殖動態解析を実施した。

また、2025 年度は、FUKV がステフェンスハマダラカによって媒介可能であることが世界で初めて実験的に証明された。これはレダンテウイルス属における節足動物媒介性の初の実証例であり、ウイルス学的に極めて重要な知見である。FUKV は 1982 年に福岡県のコガタアカイエカおよびホシヌカカから分離され、その後 1980 年代後半には広島県のウシ血液からも分離されている。この歴史的事実と、本実験における「ステフェンスハマダラカおよびヒトスジシマカにおける経口感染の成立」という結果を併せて考えると、FUKV は野外において多様な吸血性節足動物を介して伝播している可能性が高い。特に、感染実験においてステフェンスハマダラカがヒトスジシマカよりも有意に高い感染率（約 68%）を示した点は注目に値する。ステフェンスハマダラカは現在我が国には分布しないが、本邦の畜舎環境ではシナハマダラカ（*Anopheles sinensis*）が優占種である。本実験においてハマダラカ属が高いウイルス感受性を示したことから、国内ではシナハマダラカが主要な媒介蚊として機能している可能性が示唆される。一方で、蚊体内のウイルス動態の精査によれば、ステフェンスハマダラカにおける全身への拡散率は、胸部・腹部でウイルス RNA が陽性だった個体の約 55%であり、かつ二次感染組織での FUKV RNA コピー数は胸部・腹部のそれと比較して低値に留まる傾向が見られた。これは、本ウイルスが蚊の体内において

「中腸エスケープバリア」を突破するものの、その後の増殖効率には一定の制限があることを示唆している。この制限が、野外における流行規模を規定する要因の一つとなっている可能性がある。

疫学的観点からは、近年のウガンダにおける調査で、同じレダンテウイルス属のルダンテックウイルス（LDV）に対し、ヒト集団（15～48 歳の女性）が広範に曝露されている（高い血清抗体保有率を示す）という報告がある。FUKV についても、過去に国内の畜舎周辺で活発に分離された経緯がある以上、現在も潜在的に維持・増幅サイクルが循環している可能性は否定できない。しかし、今回の長崎県諫早市における野外蚊調査では、同一サンプル群から多数の JEV が分離される状況下においても FUKV は不検出であった。この結果は、当該地域における FUKV の流行活動性が JEV と比較して著しく低いか、あるいは極めて限定的な地域・季節に局在していることを示している可能性がある。しかしながら、今回の調査における解析対象はコガタアカイエカを中心とするイエカ属がその大半を占めており、実験的に媒介能が示されたハマダラカ属蚊が検出対象に含まれていなかった。この捕集蚊種の構成上の偏りは、当該地域における実際の FUKV の流行活動性を正確に反映していない可能性を内包している。したがって、今回 FUKV が不検出であったという結果のみをもってヒトへの感染リスクが低いと断じることは早計であり、ハマダラカ属を標的とした集中的な野外調査を実施することが、流行実態を正しく把握するための最優先の検討課題であると考えられる。また、日本国内には FUKV の他、2 種のレダンテウイルス（ニシ

ムロウイルスおよびオオイトウイルス)の分布が確認されていると同時に、本属にはヒトに病原性を示す種 (LDV 等) が含まれるため、潜在的なリスク評価を継続することは公衆衛生上重要であると考えられる。

7. 動物におけるインフルエンザウイルスの簡易検査方法の確立

1. 抗 IAV 抗体のスクリーニング

本研究において、IAV に対する抗体が検出されたのはアライグマのみであり、他の野生動物種 (イノシシ、シカ、タヌキ、ハクビシン、アナグマ) では陽性例は確認されなかった。アライグマの陽性率は 1.74% と低率ではあるものの、感染野鳥の死骸などを摂取することによるウイルス暴露の可能性が示唆される。

また、陽性個体が冬季のみならず夏季に捕獲された事例からは、感染が冬季に起こり、その後数ヶ月にわたって抗体が持続していた可能性が示唆される。さらに、乳歯を有する若齢個体における抗体陽性例については、ウイルス曝露による感染というよりも、母獣からの移行抗体が ELISA で検出された可能性が高いと考えられる。

2. VSV シュードタイプウイルスの構築

本研究では、H5 および H7 亜型由来の HA および NA を外套させた VSV シュードウイルスの作製に成功し、細胞侵入性の検出が可能であることをルシフェラーゼアッセイにより確認した。また、HA 単独の外套でも、外因性のノイラミニダーゼを添加することでウイルス粒子の出芽が促進され、感染性を有するウイルスの構築が可能であることを明らかにした。この手法は、NA 遺伝子の導入を必要としないため、シュードウイル

ス作製にかかるコストと時間を削減し、簡便なサブタイプ別抗体評価系の構築につながる。さらに、低病原性ウイルス (LPAIV) に関しては、細胞内のプロテアーゼ活性が不十分であることが原因と考えられ、アセチルトリプシンなど外因性プロテアーゼの添加が細胞侵入の鍵であることが実証された。この知見は、同様にトリプシン活性を必要とするヒト季節性インフルエンザウイルス (H1, H3 亜型) における応用も期待される。

D. 結論

国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所 (NIID) と日本赤十字社で協力体制を構築した。①定期的な情報収集・リスク評価体制を構築し、②献血血液における次世代シーケンス解析技術を用いた病原体検出法の開発を進めた。また Mpox をモデルに③血液中の中和抗体価測定系の改良と評価を行うとともに、④血中動態・血液製剤の製造工程中での不活化評価による迅速リスク評価法の開発を進めた。⑤野生動物血清を用いた抗体スクリーニング法および HA 亜型の診断系の確立をし、⑥献血血液の安全性を確保するための蚊媒介性ウイルスのウイルス学的解析を進めた。⑦蚊のウイルス保有実態と蚊媒介性ウイルスの感染・流行リスク解析、⑧動物におけるインフルエンザウイルスの簡易検査方法の確立した。⑨B 型肝炎ウイルスやパルボウイルス B19 等培養が困難なウイルスの培養法の改良と不活化法の評価を行った。

E. 研究発表

論文発表

1. Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.
2. Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M. Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. *J Virol Methods*. 2025; 332: 115071.
3. Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T. Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study. *Virol J*. 2024; 21: 166.
4. 野島清子, 関洋平, 水上拓郎. 人免疫グロブリン製剤の歴史と品質確保 フェルマシア 60 巻 6 号: 543-547, 2024
5. Kidiga M, Murata M, Grover P, Ode H, Iwatani Y, Seki Y, Kuramitsu M, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Hayashi S, Yasunaga JI, Matsuoka M, Mizukami T, Akari H. Identification of occult STLV-1 infection in Japanese macaques. *J Infect Dis*. 2025: jjaf120.
6. Grover P, Murata M, Kidiga M, Hayashi S, Ode H, Iwatani Y, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Yasunaga JI, Matsuoka M, Kuramitsu M, Seki Y, Mizukami T, Akari H. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. *J Infect Dis*. 2025: jjaf064.
7. Okumura N, Morino E, Nomoto H, Yanagi M, Takahashi K, Iwasaki H, Uemura Y, Shimizu Y, Mizushima D, Fukushima K, Kinai E, Shiojiri D, Itoda I, Onoe Y, Kobori Y, Nakamura F, Tokita D, Sugiura W, Ueno S, Ainai A, Mine S, Suzuki T, Ohmagari N, Ujiie M. LC16m8 for Pre-exposure Prophylaxis against Mpox in a High-Risk Population: An Open-Label Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2025 Feb 21:ciaf074. doi: 10.1093/cid/ciaf074. Epub ahead of print. PMID: 39982831.
8. Seki Y, Uemura M, Tezuka K, Murata M, Kaneko A, Kidiga M, Grover P, Hayashi S, Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T. Persistence and local maintenance of STLV-1 infection in the vaginal epithelium of postmenopausal Japanese macaques. *J Infect Dis* 2026, Accepted
9. Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus

- on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.
10. Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M. Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. *J Virol Methods*. 2025; 332: 115071.
 11. 天野 亮, 水上 拓郎, 楠 英樹. 核酸アプタマーの活用法 ウイルス検出と感染防御. *細胞* 57 巻 7 号 Page528-531, 2025
 12. 小林大介. ヌカカが媒介するヒト病原性ウイルスの概説と本邦におけるオロプーシェ熱流行可能性の考察. 殺虫剤研究班のしおり, 95: 11-18, 2025.
- 学会発表
1. Mizukami T. Recent Updates and Future Prospects for National Lot Release Systems in Japan. Asian National Control Laboratory Network Meeting 2024, Global Bio Conference (GBC) 2024, September 5th 2024, Seoul, Korea. 海外, 口演
 2. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uchimaruk, Tachikawa A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an antibody-drug conjugate targeting CADM1 in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第 86 回日本血液学会学術集会, 口頭
 3. 中野和民, 田部亜季, 高橋良明, 由井杏奈, 中木戸誠, 那須智博, 内丸薫, 立川愛, 俣野哲朗, 水上拓郎, 渡邊俊樹, 津本浩平. CADM1 を標的とした抗体医薬の可能性. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, シンポジウム・口頭
 4. 手塚健太, 平賀孔, 上村(鎌田) 麻実, 池辺詠美, 浜口功, 水上拓郎. ヒト型感染受容体遺伝子導入マウスを用いた新規 HTLV-1 感染症モデル. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭
 5. 平賀孔, 手塚健太, 長谷川寛雄, 斎藤益満, 水上拓郎, 浜口功, 倉光球. Multiplex-digital PCR 法による ATL 検体のプロウイルス欠失評価. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭
 6. キディガ モーリーン, Grover P, Hayashi S, Yanagawa Y, Kaneko A, Morimoto M, Natsume T, Mizukami T, Akari H. Evaluation of STLV-1 in semen of infected Japanese macaques (JMs). 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭
 7. 上村麻実, 手塚健太, 池辺詠美, 平賀孔, 水上拓郎. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の経胎盤移行モデル確立の試み. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, ポスター
 8. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Umemura M, Tezuka K, Uchimaruk, Utsunomiya A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an

- Antibody-Drug Conjugate Targeting
CADM1 in Adult T-Cell
Leukemia/Lymphoma. 66th ASH Annual
Meeting & Exposition 2024, San
Diego, CA, USA, 海外・口頭
9. 水上拓郎. 生物学的製剤の品質管理試験
の見直しについて～血液製剤の検定の
あり方と異常毒性否定試験の生物基か
らの削除～. 第 21 回医薬品レギュラト
リーサイエンスフォーラム. 2024 年 12
月 10 日, 東京, シンポジウム・口頭
 10. 岡田義昭, 小林清子, 野島清子: B 型肝炎
ウイルスの *in vitro* 培養系を用いた血
液製剤における不活化法の評価 第 72
回日本輸血・細胞治療学会総会, 東京 ,
2024.
 11. 岡田義昭, 野島清子: *In vitro* 感染系を用
いた B 型肝炎ウイルスの安定性の解析.
第 71 回日本ウイルス学会総会, 名古屋,
2024.
 12. 上野 栞, 佐高明子, 峰宗太郎, 小島朝
人, 海老原秀喜, 森野英里子, 氏家無限,
鈴木忠樹, 相内 章. フォーカス減少中
和試験を用いたサル痘ウイルスに対す
る中和抗体価測定系の確立. 第 71 回日
本ウイルス学会, 名古屋, 2024.11.
 13. 相内 章, 上野 栞, 峰宗太郎, 佐高明
子, 小島朝人, 海老原秀喜, 森野英里子,
氏家無限, 鈴木忠樹. サル痘ウイルスに
対する効率的な新規中和抗体価測定系
の構築. 第 28 回日本ワクチン学会 第 64
回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会,
名古屋, 2024.10.
 14. 堀場千尋. NGS 解析とデータ管理方法,
原因不明症例解析の実例を交えて. 令和
6 年度第 1 回 神戸市健康科学研究所 健
科研セミナー. 6 月 5 日, 2024 年, 神戸.
 15. 堀場千尋. 原因不明感染症へのメタゲノ
ムアプローチ. 第 30 回分子寄生虫ワー
クショップ 第 20 回分子寄生虫・マラリ
アフォーラム合同大会. 8 月 28 日, 2024
年, 千葉.
 16. 堀場千尋. Clinical Metagenomic
Sequencing の感染症診断への活用. 第
25 回東海病原微生物研究会. 10 月 12 日,
2024 年, 名古屋.
 17. 堀場千尋. 次世代シーケンスによる感
染症診断を通じて見る「臨床と WET と
DRY の連携」. 第 28 回日本ワクチン学
会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同
学術集会. 10 月 26-27 日, 2024 年, 名古
屋.
 18. 堀場千尋. 原因不明感染症へのメタゲノ
ム解析を用いた感染症診断. 第 1 回金沢
臨床感染症セミナー. 12 月 11 日, 2024
年, 金沢.
 19. 堀場千尋. 感染症分野における NGS の
基礎的知識. 第 36 回日本臨床微生物学
会総会・学術集会. 1 月 25 日, 2024 年,
名古屋.
 20. 岡田義昭, 小林清子, 野島清子: B 型肝炎
ウイルスの *in vitro* 感染系を用いた
HBs 免疫グロブリン製剤の genotype A
及び C に対する中和活性の評価 (第 3
報). 第 73 回日本輸血・細胞治療学会総
会, 札幌 , 2025.
 21. 関 洋平, 野島 清子, 櫻木 小百合, 百瀬
暖佳, 栗林 和華子, 宮川 敬, 松山 州徳,
長谷川 秀樹, 吉原 愛雄, 水上 拓郎.
JN.1 型 mRNA ワクチン (コミナティ筋
注) 及び組換えタンパクワクチン (ヌバキ
ソビッド筋注) ブースター接種による

- SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する免疫原性の評価. 第3回新型コロナウイルス研究会, 東京, 2025年7月, 国内, 口頭.
22. Seki Y, Nojima K, Sakuragi S, Momose H, Kuribayashi W, Miyakawa K, Matsuyama S, Hiraga K, Hasegawa H, Hamaguchi I, Yoshihara Y, Mizukami T. Immunogenicity of 8th booster doses of SARS-CoV-2 JN.1 monovalent mRNA vaccine and recombinant spike protein with Matrix-M adjuvant vaccine against SARS-CoV-2 omicron sub-variants and evaluation of post-booster safety profile. 19th Vaccine Congress, Kyoto, Japan, September, 2025, Poster
 23. 関 洋平, 野島 清子, 櫻木 小百合, 百瀬 暖佳, 栗林 和華子, 宮川 敬, 松山 州徳, 長谷川 秀樹, 吉原 愛雄, 水上 拓郎. JN.1 型 mRNA ワクチン及び組換えタンパクワクチンブースター接種による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する免疫原性の評価. 第29回日本ワクチン学会 第66回日本臨床ウイルス学会合同学術集会, 札幌, 2025年9月, 国内, 口頭.
 24. 岡田義昭, 野島清子: B 型肝炎ウイルスワクチン接種によって有同された HBs 抗体 (HBs 免疫グロブリン製剤) の遺伝子型 A, B, C に対する中和活性の解析. 第72回日本ウイルス学会総会, 浜松, 2025.
 25. 堀場千尋. これからの遺伝子検査 (NGS・メタゲノム解析). 第34回医師・臨床検査技師・薬剤師・看護師のための感染症学セミナー. 9月11日, 2025年, オンライン
 26. 堀場千尋. メタゲノムの臨床応用. 第74回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 9月26日, 2025年, 新潟.
 27. Kazuhiro Horiba. Applying Clinical Metagenomics to Infectious Disease Diagnostics. A Joint Seminar of HU, NIID, and Fiocruz. 10月7日, 2025年, 札幌.
 28. 堀場千尋. 臨床メタゲノム解析の感染症診断への応用. 第28回東海小児感染症研究会 10月25日, 2025年, 名古屋.
 29. 堀場千尋. 原因不明疾患に対応するゲノムサーベイランスに関する海外の動向と今後の課題. 地衛研 Web セミナー第8回「原因不明疾患における NGS のアプローチ」. 11月6日, 2025年, オンライン.
 30. 倉光 球, 中村 仁美, 相良 康子, 永田 幸, 水上 拓郎, 三浦 清徳. 妊婦 HTLV-1 確認検査 LIA 判定保留・陰性例における IgM 抗体検出の評価. 第11回日本 HTLV-1 学会学術集会, 鹿児島, 2025年11月
 31. 上村 麻実, 関 洋平, 手塚 健太, 村田 めぐみ, 兼子 明久, Maureen Kidiga, Poonam Grover, 林 咲良, 浜口 功, 明里 宏文, 水上 拓郎. STLV-1 感染ニホンザルの雌性生殖器上皮内の非リンパ組織における感染動態の解明 第11回日本 HTLV-1 学会学術集会, 鹿児島, 2025年11月
 32. 天野 亮, 手塚 健太, 篠崎 智弘, 平賀 孔, 坂本 泰一, 楠 英樹, 水上 拓郎. HTLV-1 エンベロープ蛋白質に対する核酸抗体「アプタマー」の創製 第11回日本 HTLV-1 学会学術集会, 鹿児島, 2025年11月

33. グロヴェル プーナム, キディガ モーリー
ーン, 大出 裕高, 岩谷 靖雅, 林 さくら,
森本 真弓, 夏目 尊好, 兼子 明久, 松岡
雅雄, 安永 純一郎, 関 洋平, 水上 拓郎,
明里 宏文. 自然感染した日本ザルの母
乳中の STLV-1 感染細胞の特性解析 第
11 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 鹿児島,
2025 年 11 月
34. Maureen Kidiga, Poonam Grover, Yojiro
Yanagawa, Sakura Hayashi, Hirotaka
Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi
Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa
Kaneko, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari.
Evaluation of STLV-1 in the semen of
infected Japanese macaques 第 11 回日
本 HTLV-1 学会学術集会, 鹿児島, 2025
年 11 月
35. 堀場千尋. 感染症に関する NGS の使い
方. 令和 7 年度千葉県小児科医会第 2 回
生涯教育講座 2 月 25 日, 2026 年, オン
ライン

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。