

平成 30 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)

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上  
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

## Ⅱ．分担研究報告

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討

所属 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長  
研究代表者 西條 政幸

研究要旨:痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として用いられるバイオテロ対策に関する国際動向について調査した。第三世代痘瘡ワクチンの MVA が、また、抗ウイルス薬として、米国では抗ウイルス薬 TPOXX<sup>®</sup> (Arestvyr<sup>®</sup> (ST-246))の備蓄が開始されることが決定された。着実に対策が強化されつつある。日本では世界で現存する第三世代痘瘡ワクチン LC16m8 が生産されている。LC16m8 ワクチン接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導が認められることが第 19 回痘瘡ウイルス研究専門家会議(ACVVR)および第 20 回 ACVVR において報告された。

痘瘡ワクチン接種が中止されてから 40 年以上が経過し、世界中の半分以上の人々は痘瘡ウイルスに対する免疫を有さない。それに伴い、痘瘡ウイルスのウイルス科・属をいつにするサル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。これらの感染症対策にも貢献する必要がある。

2018 年 6 月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は 2014–2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。2019 年にラグビーワールドカップが、2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが日本で開催される。輸入感染症対策強化が求められるが、今後も DRC の大規模 EVD 流行について注目していく必要がある。

A. 研究目的

本研究班の全体の進捗を統括すること、また、WHO の痘瘡ウイルス研究に関する専門家会議(ACVVR)や G7+メキシコの専門機関代表者からなる Global Security Health Action Group-Laboratory Network(GSHAG-LN)等の会議に出席してバイオテロ対策に関する国際動向について調査ことを目的とした。さらに、昨年度と同様に、バイオテロ病原体として対策が強化されている痘瘡ウイルスの関連病原体疾患(サル痘ウイルス感染症、牛痘ウイルス感染症)、エボラ出血熱等の流行状況を調査することも含めた。

B. 研究方法

1. バイオテロ対策に関する国際動向の調査

第 19 回 ACVVR(2017 年 11 月、ジュネーブ、スイス)の報告書(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272441/WHO-WHE-IHM-2018.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>)の概要を調査した。また、第 20 回 ACVVR(2018 年 9 月、ジュネーブ、スイス)に出席した。また、2018 年 5 月に国立感染症研究所で GHSAG-LN を開催し

た。ACVVR および GHSAG-LN 等の会議を通じて、国際的なバイオテロ対策の動向を調査した。

1) ワクチン

第 19 回および第 20 回 ACVVR では MVA の臨床研究、各国における備蓄状況について報告された。その内容を調査した。

2) 抗ウイルス薬

痘瘡ウイルス感染症に対する研究における国際動向を調査した。

3) 検査

遺伝子検出検査法の開発が主体であるが、ウイルス蛋白質に対する単クローン抗体を用いた検査法開発について調査した。

2. 痘瘡ワクチンにより予防することのできる痘瘡ウイルス以外のオルソウイルス感染症流行の文献的考察

近年流行が増加していると考えられるオルソポックスウイルス感染症の流行状況について文献的調査を実施した。

3. 2018 年に発生した(また、現在流行が続いている)エボラウイルス病流行状況の調査

WHO から発表されているコンゴ民主共和国(DRC)

で発生している 2018-2019 年エボラウイルス病 (EVD) 流行の発生状況の報告をもとにその流行状況をまとめた。

4. バイオテロ対策に関する学術的広報活動  
2018 年度開催された学術集会(日本ウイルス学会, 日本感染症学会等)において, バイオテロ対策に関するシンポジウムを共催開催した。

## C. 研究結果

1. バイオテロ対策に関する国際動向の調査  
2017 年第 19 回 ACVVR では, LC16m8 の製造メーカーである KM バイオロジカル(KMB)からの出席がなかった。しかし, 本研究班と米国 CDC との間で実施されている共同研究成績について米国 CDC の責任者(Olson V 博士)から発表された。LC16m8 をヒトに接種することで, 痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されること, その効果は ACAM2000 による誘導力と同等であることが報告された。LC16m8 と同様に第三世代のワクチン MVA (MVA-BN<sup>®</sup> (IMVANEX<sup>®</sup>/ IMVAMUNE<sup>®</sup>)) が欧州(EC), カナダ, 米国に認可備蓄されることになった。

米国では痘瘡ウイルスが用いられたバイオテロに備えて, 抗ウイルス薬 TPOXX<sup>®</sup> (Arestvyr<sup>®</sup> (ST-246)) の備蓄が開始されることが明らかにされた。2018 年 9 月に開催された第 20 回 ACVVR では, KM バイオロジカル(KMB) 担当者に本会議に出席して, LC16m8 の長期保存されてもその検定各項目に変化がないこと, いわゆる長期安全性が認められることが発表された。

本来, 既に痘瘡は世界中から根絶されており, その感染性のある痘瘡ウイルスを地球上からなくする(滅菌廃棄)することが WHA (World Health Assembly) で決定されているが, 現在でも米国 CDC およびロシア VECTOR において保管されている。抗ウイルス薬開発や痘瘡対策のためには, 委員の間でも意見がわかれているものの, その破壊は時期尚早という意見がまとめられている(第 20 回 ACVVR での結論は近々発表されるものと思われる)。

2. 痘瘡ワクチンにより予防することのできる痘瘡ウイルス以外のオルソポックスウイルス感染症流行の文献的考察  
アフリカ(中央部, 西部)においてサル痘ウイルス感染症流行が増加している。2017 年にはこれまで流行報告のなかったナイジェリア, カメルーンでヒトにおけるサル痘ウイルス感染症流行が発生し, 死亡例も報告されている。US CDC により詳細な調査研究がなされ, 比較的病原性が低いとされる

西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報を得た。2018 年, 2019 年にもその流行は続き, 英国やシンガポールで輸入感染事例は発生した。また, ドイツではネコなどの伴侶動物における牛痘ウイルス感染症流行が続いている。今後もヒトにおける牛痘ウイルス感染症が流行することが予想される。今後もこれらの感染症流行の把握について注目していかなければならない。

3. 2018 年に発生した(また, 現在流行が続いている)エボラウイルス病流行状況の調査

2018 年には DRC にて独立する 2 つの EVD 流行が発生した。第一次流行時には, 日本政府(外務省)が災害緊急援助隊(感染症対策)の派遣がなされ, 国立感染症研究所等の専門家が派遣された。第一次流行は終息したが, 2018 年 6 月頃から DRC 東北部(ウガンダ, スーダンとの国境地域)で EVD 流行が発生し, 発生から約 10 ヶ月が経過してもその流行の終息は見えず, むしろ流行が大きくなる傾向が認められる。今回の DRC における EVD 流行は 2014-15 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の流行状況・性状と類似している。対策強化が急務である。

4. バイオテロ対策に関する学術的広報活動  
本研究班の広報活動の一環として, 平成 30 年 10 月 24 日に日本感染症学会と化学療法学会合同学会(開催地: 東京)にて本研究班との共催による「感染症の危機管理・バイオテロ対策」シンポジウムを開催した。研究分担者(鯉淵)が座長を担当し, シンポジストの 1 人として研究代表者の西條が担当した(西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム: 感染症の危機管理・バイオテロ対策)。第 67 回日本感染症学会東日本地方会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018 年 10 月)。さらに, 2018 年度の日本ウイルス学会(京都)において開催された Infection Control Doctor (ICD) 講習会において, 本研究班の研究成果発表を含めて「生物テロと天然痘ウイルス」と題する講演を担当した(西條政幸. バイオテロと天然痘ウイルス。第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会, 京都 2018 年, 10 月)。

### 【倫理面への配慮】

特記事項はない。

## D. 考察

痘瘡が地球上から根絶されて 40 年以上が経過した。本来であれば痘瘡に関する対策が不要な今日であるはずであるが, 現実にはむしろその逆で, 対策強化

が求められている。皮肉な状況にある。WHO のフレームの中で、感染性痘瘡ウイルスを用いた痘瘡対策研究が進められている。日本では、世界に存在する第三世代痘瘡ワクチンのひとつ、LC16m8 が製造されている。国際的には日本以外の先進国ではもう一つの第三世代痘瘡ワクチン MVA が備蓄されるようになってきている。また、米国では抗ウイルス薬 TPOXX® (Arestvy® (ST-246))の備蓄が開始されることが決定された。痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロ対策研究とそれへの対策が着実に進められている。今後も、日本においても研究開発を続けるとともに、国際動向に注目していくことが必要と考えられる。LC16m8 の WHO へのドネーションが必要とされている。そのための研究を必要と思われる。

痘瘡ウイルスと同じウイルス科・属に分類されるヒトサル痘(ヒトにおけるサル痘ウイルス感染症)やヒトにおける牛痘ウイルス感染症が今後とも続くことが予想される。サル痘ウイルスにはコンゴ盆地方と西アフリカ型の 2 種類ウイルス型に分類されることが知られ、前者の病原性が後者より高いとされてきた。しかし、現在ナイジェリアやカメルーンで発生しているサル痘ウイルス感染症は西アフリカ型により、さらに死亡例は輸入感染事例が発生している。これらの感染症は痘瘡との鑑別疾患に重要なものであり、対策を強化することも本研究班の重要な課題になるものと考えられる。

現在、DRC の東北部で発生している EVD 流行は 2014–2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。2019 年にラグビーワールドカップが、2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが日本で開催される。輸入感染症対策強化が求められるが、今後も DRC の大規模 EVD 流行について注目していく必要がある。研究論文として日本には EVD 治療に有用性があると報告されている favipiravir が日本の製薬メーカーで開発されている。バイオテロ対策においても重要な位置を占める薬剤となる可能性がある。

#### E. 結論

痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として用いられる危険性に備えたバイオテロ対策の国際動向について調査した。痘瘡類似疾患、ヒトサル痘と牛痘ウイルス感染症がそれぞれアフリカと欧州で流行している。2018 年 DRC 東北部で発生している EVD 流行は発生から 10ヶ月が経過しても流行が続き、その規模は拡大傾向にある。EVD を含め 2019 年のラグビーワールドカップ、2020 年の東京オリンピック・パラリンピ

ックに備えて検査法の維持と必要に応じて治療法開発を行う必要が示唆される。

#### F. 健康危険情報

2018 年に発生した DRC における EVD 流行は、現在もその流行が続き、さらに発生から約 10ヶ月が経過して現在ではその規模が大きくなっている状況にある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. PLoS One 13:e0192725, 2018
- 2) Suda Y, Chamberlain J, Dowall SD, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The Development of a Novel Diagnostic Assay That Utilizes a Pseudotyped Vesicular Stomatitis Virus for the Detection of Neutralizing Activity against Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus. Jpn J Infect Dis71(3):205–208, 2018
- 3) 西條政幸. 新興ウイルス感染症とワクチン開発: 研究の最前線. Neuroinfection 23(1):56–61, 2018

##### 2. 学会発表

- 1) 西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム: 感染症の危機管理・バイオテロ対策). 第 67 回日本感染症学会東日本地方会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018 年 10 月
- 2) 西條政幸. バイオテロと天然痘ウイルス. 第 66 回日本ウイルス学会・ICD 講習会, 京都 2018 年, 10 月

#### 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