

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ー委員会(ACVVR)や米国主催の G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management(G7 研究所バイオリスク管理強化専門家会合)への出席, 諸外国の生物テロ対策研修プログラム事例として Interpol のウェブサイトからの情報収集とフェーズ型多機関連携検討の必要性の評価, 東京オリンピック・パラリンピック, 大阪万博をはじめとする国内で開催が計画されているマシガザリングイベントに関連する疫学調査手法の改良に関する研究, 等が実施された。東京オリパラ 2020 の開催が COVID-19 の大規模流行のために 2021 年 7-8 月に開催が延期された。それに備えて本研究班として, 国内での感染症疫学調査, 検査法の整備と検査の適切な受入, 国立感染症研究所と関係機関との情報共有, 本研究班で解説されているホームページの充実, バイオテロ対策のための国際連携の強化等の課題を強化する必要がある。

研究分担者氏名

安達英輔 東京大学医科学研究所・附属病院感染免疫内科・助教
齋藤智也 国立感染症研究所感染症危機管理研究センター・センター長
鈴木基 国立感染症研究所感染症疫学センター・センター長
下島昌幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
永田典代 国立感染症研究所感染病理部・室長
前田健 国立感染症研究所獣医科学部・部長
吉河智城 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) 高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)研究

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

LC16m8 を土台とした COVID-19 ワクチンの開発に着手した。

- 2) 高病原性病原体検査法開発・改良, 維持
感染性のある一種病原体を用いて, 一類感染症に対するウイルス学的検査法を開発, 整備した。

3) 国際連携強化

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

- 4) 感染症情報, 疫学の調査手法の改良と開発
Early Aberration Reporting System (EARS)等

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

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

5) バイオテロ対策の強化に関する研究

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

6) 情報提供(ホームページ)関連活動

本研究班で開設・運営しているバイオテロ対応ホームページを改訂した。

【倫理面への配慮】

動物実験は、国立感染症研究所の動物実験委員会からの許可のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)研究

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

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

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

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

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

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

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

2) 高病原性病原体検査法開発・改良, 維持

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

3) 国際連携強化

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

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

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

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし