

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 海老原 秀喜

研究要旨:国際社会がポストパンデミックに舵を切りはじめたことによる急速な人流・物流の増加、大阪万博の開催、さらにロシアのウクライナ侵攻に端を発した国際安全保障及び経済情勢の急激な不安定化に対応するために、さらなるバイオテロ及び新興感染症対策に資する活動及び研究基盤の整備と強化が実施された。高度弱毒化痘そうワクチン(LC16m8)研究において、痘そうワクチン接種と他のポックスウイルス感染を鑑別する血清学的検査法に開発及び組換え LC16m8 を土台にした SARS-CoV-2 に対する効果的な新規ワクチンの開発研究が進展をした。加えて開発された新規ワクチンに対する病理学的アプローチからの安全性に関する研究も実施された。これらの成果は、痘瘡やサル痘、さらに他の新興感染症に対する予防戦略に強く貢献するものである。さらに高病原性病原体検査法開発・改良、維持に関する研究では、ウイルス性出血熱の実験室診断法に用いられる単クローン抗体の調製をハイブリドーマ(抗体産生細胞)に依存しない組換え抗体を作出するための研究が進められた。今後、安定的で精度の高い検査法開発及び技術共有の加速化が期待される。一方、本年度に発生したサル痘の世界的流行と国内への侵入への迅速な対応として、本研究班では、新たな分担研究者・班を加えることにより、サル痘の予防・診断・治療に関わる対策研究、即ち、特定臨床研究と公衆衛生対応に関する調査・研究が包括的・横断的に実施された。本研究班により、LC16m8 のサル痘に対する曝露後・暴露前予防接種の有効性及び安全性の評価体制、サル痘に対する経口コピリマツト治療の有効性及び安全性に資する臨床研究の実施体制、加えて国内のサル痘感染ハイリスク群に対してのサーベイランスと啓蒙のための連携体制の構築が迅速に達成された。この成果は、感染症危機対応及び公衆衛生対応の観点からも、我が国の感染症対策に係る行政施策に大きく貢献したと考えられる。さらにバイオテロ及び新興感染症対策に関する国際連携の強化も WHO 及び Global Health Security Action Group-Laboratory Network 等を通じて積極に行われ、サル痘の世界的な流行、各国の COVID-19 パンデミックについて情報共有及び連携体制の強化が実施された。

研究分担者氏名

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
氏家無限 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 国際感染症センター トラベルクリニック・医長
森岡慎一郎 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 国際感染症センター 国際感染症対策室・医長
鈴木忠樹 国立感染症研究所 感染病理部・部長
永坂敦 市立札幌病院 感染症内科・部長
徳田浩一 東北大学病院 総合感染症科・科長
上原由紀 藤田医科大学病院 感染症科・臨床教授
倭正也 りんくう総合医療センター 総合内科 感染症内科・部長 感染症センター長 院内感染対策室長
肥山和俊 福岡東医療センター 感染症内科・医長
仲村秀太 琉球大学病院 感染症・呼吸器・消化器内科学講座・助教

水島大輔 国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター・医師
岩橋恒太 特定非営利活動法人 akta・理事長

A. 研究目的

COVID-19 のパンデミックの影響による東京オリンピック・パラリンピック開催の延期、ポストパンデミックによる急速な人流・物流の増加、大阪万博の開催、さらにロシアのウクライナ侵攻に端を発した国際安全保障及び経済情勢の急激な変化に対応するために、さらなるバイオテロ及び新興感染症対策に資する活動及び研究基盤の整備と強化を行う。

さらに 2022 年より世界的な流行、現在進行形で国内発生例が増加しているサル痘(エムポックス)、さらにバイオテロ対策の要となる天然痘に対する予防・診断・治療に関わる臨床研究体制の整備と対応の加速化及びサーベイランスと啓蒙活動に貢献する。

上記の研究目的を達成するために、以下 10 の分担研究課題を横断的、相互作用・補完的に実施した。

- ① 国産高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)の品質評価法開発のための研究
- ② 組換え LC16m8 ワクチンの安全性評価における病理学的研究
- ③ 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
- ④ 高病原性病原体検査法開発・改良、維持
- ⑤ バイオテロ及び新興感染症に関する国際及び国内における連携強化
- ⑥ サル痘に対する痘そうワクチンによる曝露後及び暴露前予防接種の有効性及び安全性に資する臨床研究
- ⑦ 痘そうワクチン LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証研究
- ⑧ サル痘に対する経口テコピリマツト治療の有効性及び安全性に資する臨床研究
- ⑨ サル痘のサーベイランス研究
- ⑩ 国内の MSM 等に対する迅速かつ効果的な啓発の手法を検討するための研究課題

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】

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遺伝子変異を有する復帰変異ウイルスであることが分かっている。これまで、MSP の検出法を遺伝子レベルで実施してきたが、ウイルスの抗原レベルでの検討を行った。MSP の B5R 遺伝子の共通抗原と MSP の B5R 特異的抗原 4 種類をウサギに接種し、それぞれの抗血清を作製した。また、ウサギ由来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、さらに、その中で最も高い反応性を示した 2 種類の抗原(B5R N 末端及び C 末端)からペプチドを合成し、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できることを検討した。

【組換え LC16m8 ワクチンの安全性評価における病理学的研究】

新興感染症に対する新規ワクチンとして LC16m8 組換えワクチンの開発が進んでいるが、

この有効性と安全性の評価が必要とされている。本研究では昨年に引きつづき、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の組換えワクチンの有効性と安全性評価を行った。病変像等の評価結果を数値化することでデータを可視化し結果の明確化を図ることで有効性及びワクチン免疫後の疾患増悪のリスク評価のための評価系の構築を試みた。

【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】

高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8(m8)はその高い安全性と免疫原性を利点として組換えワクチンベクターとしての応用が可能であると考えられる。そこで我々は当研究班に於いて確立した、m8 の遺伝子操作を行うシステム(m8-BAC システム)を用いて COVID-19 のワクチン開発を行っている。昨年度までに、SARS-CoV-2 が細胞に感染する際に使用するエンベロープ糖タンパク質、スパイク(S)の全領域を発現する組換え m8(m8-S_full)はハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染動物モデルにおいて高いワクチン効果を示すことを明らかにした。そこで本年度はそのワクチン効果を更に高めるために、S タンパク質に中和抗体誘導能の高い pre fusion state の状態を維持するためのアミノ酸変異を導入した組換え m8 ワクチンを作製し、これらの組換えワクチンの SARS-CoV-2 に対する免疫原性とウイルスの攻撃接種に対する防御応答誘導能を、ハムスターモデルを用いて評価した。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良、維持

ウイルス性出血熱の実験室診断法の 1 つとして病原体の構成蛋白質を単クローン抗体によって検出する抗原検出法がある。単クローン抗体の調製はハイブリドーマ(抗体産生細胞)に依存していることから、ハイブリドーマの適切な保存が継続されなければ抗体が用意できなくなり現行の抗原検出法をいずれ実施できなくなる。そこで、抗体の供給をより安定的なものにするため抗体の遺伝子化に取り組んだ。アルゼンチン出血熱の原因ウイルスであるフニンウイルス NP 蛋白質に対するマウス単クローン抗体 C11-12, C6-9, E4-2 について、各ハイブリドーマより mRNA を調製した。抗体の H 鎖、L 鎖の定常領域部分に対するプライマーを用いて可変領域をコードする部分を RT-PCR にて増幅させた。プラスミドにクローニング後、各ハイブリドーマの H/L 鎖それぞれについて塩基配列を決定した。

3) 国内及び国際連携の強化

バイオテロ対策関連国際会議等への出席及び

情報共有: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)の委員会委員の公募に、研究代表者である海老原が応募し、選出された。また、Global Health Security Action Group-Laboratory network (GHSAG)での活動において毎月のオンライン会議に参加をし、情報共有等を行った。また、国内における一類感染症に対する対応基盤の確立のために、長崎大学 BSL4 施設との連携体制の構築を行った。

4) サル痘に対する国内の診断・予防・治療体制の整備

【サル痘に対する痘そうワクチンによる曝露後及び曝露前予防接種の有効性および安全性に資する臨床研究】

サル痘患者と濃厚接触した被験者を対象とし、痘そうワクチン(「乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16[KMB]」、以下 LC16 ワクチン)を曝露後予防目的に投与した際のサル痘の発症及び重症化の予防効果を検討すること、また LC16 ワクチン接種の安全性の確認を行った。2022 年 7 月の初回組入れより 2023 年 1 月の募集終了までの期間に登録された症例(接触日から 14 日以内に文書同意を得られた被験者)に対し LC16 ワクチンの投与を二又針を用いた多刺法にて行い、接種後 28 日目までの経過観察を行い、主要評価項目は濃厚接触してから 21 日後の発症の有無とし、副次評価項目はワクチン接種後の副反応、及びサル痘の重症化割合、死亡割合、発現症状並びに合併症の割合とした。

さらにサル痘に対する痘そうワクチンによる曝露前予防接種の有効性および安全性を評価するために、2022 年 7 月に健康成人 50 名を対象に LC16 を接種し、接種後 Day14、28、168 において採血及び診察を行った。

【痘そうワクチン LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証研究】

日本人健康成人を対象に、LC16 ワクチンを接種した場合の、サル痘ウイルスに対する交叉中和抗体誘導能を検討した。文書同意を取得した上で、LC16 ワクチンを接種した。Visit①(試験薬接種前)、Visit②(接種後 14 日目)、Visit③(接種後 28 日目)、Visit④(接種後 168 日目)に採血を行い、2 株のサル痘ウイルス(サル痘ウイルスコンゴ盆地系統(Clade I)Zr-599、サル痘ウイルス西アフリカ系統(Clade II)Liberia 株)に対する中和抗体価(Day 0,14,28,168)およびワクシニアウイルス(接種ウイルス LC16m8 株)に対する中和抗体価(Day

0,14,28,168)を測定した。

【サル痘に対する経口テコビルマツ治療の有効性および安全性に資する臨床研究】

エムボックスに対して有効な治療薬は本邦では承認されておらず、特定臨床研究の枠組みでエムボックス患者にテコビルマツやワクシニア免疫グロブリン製剤などの medical countermeasures (MCMs)を投与できる診療体制を全国 7 医療機関において整備する。国立研究開発法人国立国際医療研究センター単施設で特定臨床研究を迅速に開始し、多施設共同研究として水平展開を行う。そのことにより、本邦における天然痘及びエムボックス患者の世界標準的な治療が提供できる体制を整備する。また、海外の知見をもとに必要な MCM が同定された場合、厚生労働省などとともに協議し、その MCM を使用できる診療体制を多施設共同特定臨床研究として整える。

【サル痘のサーベイランス研究】

mpox の国内流行の早期発見・早期対策に資することを目的とし、男性間性交渉者(MSM)コホートにおいて細菌性感染症(STI)検査で用いた直腸検体等の残検体を活用し、mpox PCR 検査を都内三施設で実施する。同時に研究参加者の mpox ワクチン接種に対する意向調査を併せて実施した。

【国内の MSM 等に対する迅速かつ効果的な啓発の手法を検討するための研究】

性行為に関連して感染するサル痘の流行防止に向けた啓発に際して、MSM の中での流行情報に関する取扱い次第で、MSM 集団に対して不当な差別・偏見につながるリスクがある。一方、これまでに国内では、サル痘に関する MSM コミュニティへの効果的なリスクコミュニケーション手法の研究はなく、緊急的な対応が必要であることから、コミュニティセンターakta を基点に、支援団体 NPO や MSM all Japan(各地域のコミュニティセンターおよび予防啓発団体、全 10 団体)の協力により、サル痘についての注意喚起、基礎知識、予防の方法に関する啓発資材、ウェブサイトを作成し、MSM 向けの商業施設利用者やスマートフォンアプリケーション利用者に対して集中して啓発を実施した。

【倫理面への配慮】

特定臨床研究においては、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれ

ぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。さらに(1)当該臨床研究において、臨床研究の対象者に生じる利益及び負担並びに予測される不利益、さらに当該負担及び不利益を最小化する対策;(2)個人情報の取り扱い及び匿名化の方法及び管理の項目についても配慮をし、研究を遂行した。

国立感染症研究所においては、特定臨床研究から得られた検体を用いたウイルス学的検査及び免疫応答の解析に関しては、国立国際医療研究センターにおける研究計画承認後、国立感染症研究所の「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会」の承認のもとに実施された。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。

またサル痘のサーベイランス研究及び効果的な啓発の手法の検討に関する研究についても、実施機関での倫理委員会承認及び、参加者に対してインフォームド・コンセントによる文書による同意の取得を行った。

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】

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)に対して作製されたウサギ由来抗血清の LC16m8 及び LC16mO に対する反応性を基に、Ag2-1 (B5R46-86) 及び Ag3(B5R237-275)抗原配列由来のペプチドを合成し血清学的診断における抗原の候補とした。合成 Ag2-1 ペプチド及び Ag3 ペプチドの特異性を dot blot 法により確認した。その結果、Ag2-1 に対するウサギ由来抗血清は Ag2-1 ペプチドのみ、Ag3 に対するウサギ由来抗血清は Ag3 ペプチドのみを検出した。さらにこれらのペプチドを biotin 化し、Avidin 化されたビーズと反応させる flow cytometry 法による血清学的診断法を確立した。さらにヒトの血清(n=26)を用いて診断系としての有用性の検証を実施し、陽性反応を検出することができた。

【組換え LC16m8 ワクチンの安全性評価における病理学的研究】

昨年に引きつづき、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の組換えワクチンの有効性と安全性評価を行った。病変像等の評価結果を数値化することでデータを可視化し結果の明確化を図ることで有効性およびワクチン免疫後の疾患増悪のリスク評価のための評価系の構築を試みた。スコアリングによる検証の結果、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、その免疫効果が明白となった。一方、ワクチン関連疾患増悪に関しては組織病変、ウイルス抗原およびフィブリン沈着のスコアリング結果について個別に精査したものの、疾患増悪リスクの判断根拠に欠けた。

【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】

SARS-CoV-2 の野生型のスパイクをワクチン抗原として発現する組換え m8 (m8-S_full) 及び中和抗体誘導能を高めたスパイク変異体を発現する組換え m8 ワクチン (m8-S-2P 及び m8-S-HexaPro) の in vitro でのワクチン抗原タンパク質(スパイク)の発現をウェスタンブロットングにより確認した。次に予め m8-S_full、m8-S-2P、m8-S-HexaPro、そして陰性対照として m8 を免疫したハムスターに 1×10^3 、または 1×10^5 TCID₅₀ の 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測定した。陰性対照である m8 免疫群では感染後 4 日目まで体重が減少していた一方で、m8-S_full、m8-S-2P、m8-S-HexaPro を免疫したハムスターでは感染 2 日目以降は体重が回復していた。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-S-2P、m8-S-HexaPro 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-2P、m8-S-HexaPro を免疫した群の個体について、ウイルス量が検出限界以下の個体が m8-S_full を免疫した群の個体よりも多い傾向があった。

2) 高病原性病原体検査法開発・改良、維持

国立感染症研究所ウイルス第一部で作製され出血熱ウイルスの抗原検出法に用いられている単クローン抗体(フニンウイルスの NP 蛋白質に対する抗体を産生するもの)について、ハイブリドーマの mRNA より抗体遺伝子の RT-PCR を行ない、抗体可変領域の塩基配列の決定を行なった結果、いずれのハイブリドーマについても抗体の H/L 鎖それぞれについて 10 クローン以上の塩基配列を

決定しコンセンサス配列を得た。配列をアミノ酸に変換し、可変領域のアミノ酸配列を決定した。

3) 国内及び国際連携の強化

バイオテロ対策関連国際会議等への出席及び情報共有：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)の委員会委員の公募に、研究代表者である海老原が応募し、選出された。ACVVRの委員会委員として2022年11月29-30日に開催された国際会議にオンラインで出席し、現在、米国及びロシアで実施されている天然痘ウイルスを用いた研究実施に関する可否等の評価を行った。また、Global Health Security Action Group-Laboratory network(GHSAG)での活動において毎月のオンライン会議に参加をし、COVID-19及びサル痘の流行の動向、BSL4の検査体制、検査プロトコル、病原体の共有等に関する情報共有を行った。

また、国内における一類感染症に対する対応基盤の確立のために、長崎大学BSL4施設との連携体制の構築を行い、定期的に長崎大学とオンライン会議及び長崎大学BSL4への訪問、見学、意見交換、教育・訓練活動等を行った。

4) サル痘に対する国内の診断・予防・治療体制の整備

【サル痘に対する痘そうワクチンによる曝露後・暴露前予防接種の有効性及び安全性に資する臨床研究】

LC16 ワクチンを接種した6例全ての被験者で濃厚接触から21日目までサル痘の発症、重症化、及び合併症を疑う所見は認められなかった。なお、全ての症例において接種後10~14日目で接種部位の善感が確認された。ワクチンを接種した6例全ての被験者において副反応が確認された。いずれの有害事象も非重篤であり観察期間中に回復となった。

曝露前予防接種の有効性及び安全性の評価においては、痘そうワクチン接種28日後のサル痘ウイルスに対する中和抗体陽性が観察された。有害事象は98%(49/50例)に認められたが、重篤な有害事象の発生はなかった。

【痘そうワクチン LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証研究】

痘そうワクチン接種者のサル痘ウイルス及びワクシニアウイルスに対する中和抗体価は、いずれのウイルス株に対しても接種後14日目(幾何平均LC16m8: 109.2, Zr-599: 92.6, Liberia: 95.3)から接種後28日目(幾何平均LC16m8: 1038, Zr-599: 283.4, Liberia: 189.1)にかけて血清中和抗体価は上昇し、

接種後168日目(幾何平均LC16m8: 332.2, Zr-599: 67.2, Liberia: 53.2)に低下した。

【サル痘に対する経口テコビルマツト治療の有効性及び安全性に資する臨床研究】

2022年6月14日に国立研究開発法人国立国際医療研究センター単施設で特定臨床研究を実施した。同年8月には7施設が参加する多施設共同研究として本邦における天然痘及びエムポックス患者の世界標準的な治療が提供できる体制を整備した。jRCT公開日より2023年3月31日時点で、計14症例が登録された。

【サル痘のサーベイランス研究】

1346名中5名(0.37%)でmpox PCRが陽性となった。5例中1例で、研究検査実施前に、皮疹はないが咽頭痛・発熱の症状があったことが判明し、1例が、検査数日後に皮疹を発症した。3例に関しては、検査後に症状を発症した症例はなかった。一方、検査で陰性だった1341名中4名が、研究期間中に発症しmpoxと診断された。

【国内のMSM等に対する迅速かつ効果的な啓発の手法を検討するための研究】

コミュニティセンターaktaを基点に、支援団体NPOやMSM all Japan(各地域のコミュニティセンターおよび予防啓発団体、全10団体)の協力により、サル痘についての注意喚起、基礎知識、予防の方法に関するウェブコンテンツをウェブサイト「HIV マップ」に作成し(2/15、3/13公開)、MSM向けの商業施設利用者やスマートフォンアプリケーション利用者に対して集中して啓発を行った(図表1)。2/15~3/31までに33,050件のアクセスがあった。さらに今後報告が予測される大都市圏(首都圏、愛知、大阪、福岡)および各地で、主にMSMのHIV・性感染症の予防啓発活動を担うコミュニティセンターやNPO等と、厚生労働省、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、都立駒込病院の専門家との連絡会議を東京・新宿で実施した。また、MSM向けのスマートフォンアプリケーションに広告を掲示し、利用者にアンケートへの協力を呼びかけた。

D. 考察

世界がポストパンデミックに舵を切ることによる急速な人流・物流の増加、大阪万博の開催、さらにロシアのウクライナ侵攻に端を発した欧州における安全保障情勢の不安定化により、国際社会及び我が国は、国際安全保障及び経済情勢の急速な変化に晒されている。さらに2022年より、アフリカ大陸でのみ流行をしていたサル痘(エムポックス)が世

世界的な流行を引き起こし、国内発生例が増加の傾向を示している。このようなパンデミックを経た国際社会における新たな感染症危機の拡大と世界情勢の不安定な状況下において、バイオテロ及び新興感染症対策は新たな局面に移り、感染症危機対応に係る活動及び研究基盤の整備とさらなる強化は喫緊の課題である。このような状況において、国外及び国内におけるバイオテロ及び新興感染症対策に関する各機関と連携強化は必須の課題である。本研究班では、研究代表者が WHO の痘瘡ウイルス研究専門家アドバイザリーコミティー (ACVVR) への委員会委員としての参加、さらに世界健康安全保障行動グループ: Global Health Security Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN) を通じて、サル痘の世界的な流行についての情報共有を連携体制の確認を行った。

第3世代の痘そうワクチンとして開発された国産の LC16m8 は、バイオテロ対策用の天然痘ワクチンとしてだけでなく、今後、サル痘の感染拡大を予防する対策の一翼を担う重要なワクチンとしての役割も期待されている。このような背景から、本研究班で行われている LC16m8 のさらなる安全性と有効性の評価、組換えワクチンとしての拡張性を高める開発研究は、痘瘡やサル痘、さらにポックスウイルスを含む新興感染症対策に強く貢献するものである。

本年度に発生したサル痘の世界的流行と国内への侵入への迅速な対応として、本研究班では、新たな分担研究者・班を加えて、サル痘の予防・診断・治療に関わる対策研究、即ち、特定臨床研究と公衆衛生対応を包括的・横断的に遂行した。本研究班により、LC16m8 のサル痘に対する曝露後・暴露前予防接種の有効性および安全性の評価体制、サル痘に対する経口テコビリマツ治療の有効性および安全性に資する臨床研究の実施体制、加えて国内のサル痘感染ハイリスク群に対してのサーベイランスと啓蒙のための連携体制の構築が迅速に達成された。この成果は、感染症危機対応及び公衆衛生対応の観点からも、我が国の感染症対策に係る行政施策に大きく貢献したと考えられる。細菌性感染症検査で用いた直腸検体等の残検体をサル痘検査に活用することによって、ハイリスクコホートにおけるサル痘のアクティビティを早期に捉えることが可能であることを示したことは、様々な情報プラットフォームを横断的に駆使して、サル痘の予防を啓発する試みとともに、今後、国内のサル痘拡大を抑制する上で重要な成果と言える。

本研究班によって実施された LC16m8 のサル痘

に対する曝露後・暴露前予防接種の有効性および安全性の評価に関する研究及び LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証研究によって得られた結果は、今後、LC16m8 がサル痘に対するワクチンとして有効であるかの詳細な科学的な検証が、国内外で進められていく中でも、サル痘に対するワクチン戦略における重要なマイルストーンになると考えられる。

サル痘に対して有効な治療薬は本邦では承認されていない。現在、国内におけるサル痘感染症例の増加し東京以外での地域においても症例も報告されていることから、特定臨床研究の枠組みのもとサル痘に対する経口テコビリマツ治療の実施体制を、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) を含む全国7ヶ所に整備した意義は非常に大きい。現在、NCGM においては、テコビリマツの経口投与によるサル痘患者の治療が実施されていることから、海外において緊急承認された抗ウイルス薬による新興感染症に対する治療体制の整備に関する検証も進んでいる。さらに感染症例数が拡大する事によって、免疫不全患者等への感染拡大による重症化患者増加、さらにテコビリマツ耐性ウイルスの出現が懸念されている。このような事態に備えて、ワクシニア免疫グロブリン (VIG) を治療選択として加える準備も本研究班の課題として着々と進んでいる。

バイオテロ対策の柱の1つとして、本研究班では、BSL-4 病原体に対する検査、診断法のアップデート及び基盤研究を継続している。本年度の研究成果で示されたように、組換え抗体作製技術及び次世代シーケンス技術を積極的に取り入れて行くことにより、さらに安定的で精度の高く迅速な検査法の開発及び技術共有の加速化が期待される。

バイオテロ対策の強化には、新規技術を積極的に取り入れた病原体の検出法、ワクチンや治療薬開発の推進が必須である。同時に、新興感染症やバイオテロへの対応には、予防・診断・治療に関わる対策及び研究を実施するための体制整備、国際連携の強化を含む国内外の疫学情報の正確で迅速な収集、社会への正確で適切な情報の提供が重要であることが、本研究班のサル痘対応を通して改めて確認された。総じて、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、且つ実践的に利活用されていると判じられる。

E. 結論

本研究班により、さらなるバイオテロ及び新興感染症対策に資する活動基盤の整備及び多岐にわた

る研究が包括的且つ横断的に実施された。国際安全保障及び経済情勢の急速な不安定化に対応するために、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。痘そうワクチンLC16m8 は、サル痘の感染拡大を予防する対策の一翼を担う重要なワクチンとしての役割も期待されており、さらに組換えLC16m8を基にしたSARS-CoV-2ワクチンの開発も進展したことから、今後もLC16m8に関連する開発と品質管理法の研究、バイオテロ病原体に対する早期探知、検出・検査法、治療薬及びワクチンの開発・基盤研究、国際連携の強化、社会に対する情報提供のあり方をさらに検討し、推進していく必要がある。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomita N, Morino E, Terada-Hirashima J, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Ebihara H, Shimojima M, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Evaluating the Immunogenicity and Safety of a Smallpox Vaccine to Monkeypox in Healthy Japanese Adults: A Single-Arm Study. *Life (Basel)*. 2023 Mar 14;13(3):787. doi: 10.3390/life13030787.
- 2) Misu M, Yoshikawa T, Sugimoto S, Takamatsu Y, Kurosu T, O uji Y, Yoshikawa M, Shimojima M, Ebihara H, Saijo M. Rapid whole genome sequencing methods for RNA viruses. *Front Microbiol*. 2023 Feb 23;14:1137086. doi: 10.3389/fmicb.2023.1137086. eCollection 2023.
- 3) Akazawa D, Ohashi H, Hishiki T, Morita T, Iwanami S, Kim KS, Jeong YD, Park ES, Kataoka M, Shionoya K, Mifune J, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Park H, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Iwami S, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Potential anti-mpox virus activity of atovaquone, mefloquine, and molnupiravir, and their potential use as treatments. *J Infect Dis*. 2023 Mar 9;jjad058. doi: 10.1093/infdis/jiad058.
- 4) Inada M, Saito S, Tsuzuki S, Okumura N, Sato L, Kamegai K, Sanada M, Komatsubara M, Shimojima M, Ebihara H, Kasuya F, Nagashima M, Sadamasu K, Yamamoto K, Ujiie M, Morioka S, Ohmagari N. Treatment with tecovirimat of

the first two cases of monkeypox in Japan. *J Infect Chemother*. 2023 Apr;29(4):418-421. doi: 10.1016/j.jiac.2023.01.011. Epub 2023 Jan 21.

- 5) Wang Y, Tanuma J, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, Gilmour S. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 23 (June): 100467.
 - 6) Kaneko N, Sherriff N, Takaku M, Vera J H, Peralta C, Iwahashi K, Ishida T, Miranda M. Increasing access to HIV testing for men who have sex with men in Japan using digital vending machine technology. *International Journal of STD & AIDS* 33 (7): 680-86.
- ##### 2. 学会発表
- 1) The molecular basis of hemorrhagic fever virus-host interactions leading to aberrant host inflammatory response: a potential target for antiviral and therapeutics development, 海老原秀喜, 第20回あわじ感染と免疫国際フォーラム, 2022/09/07, 国際、口頭(招待)
 - 2) ビルヘスメンドーサ ミラグロス、朴ウンシル、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、吉河智城、下島昌幸、海老原秀喜、森川茂、前田健「Differentiation of smallpox live attenuated vaccine (LC16m8) from the other orthopoxviruses」第165回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022年9月6日～8日
 - 3) 富田典子、寺田純子、上村夕香里、鈴木哲也、岩崎春香、平井音衣、矢野里奈、森野英里子、杉浦互、大曲貴夫、氏家無限、サル痘における曝露後予防としての痘そうワクチンの有効性及び安全性を検討する非盲検単群試験、日本臨床試験学会 第14回学術集会 in 金沢 2023年2月9日、金沢、ポスター発表
 - 4) 新型コロナウイルス感染症およびサル痘ウイルス感染症に対する早期ワクチン開発に向けた特定臨床研究への支援体制の報告。第43回日本臨床薬理学会学術総会(2022年11月30日～12月3日) _パシフィコ横浜)
 - 5) 鈴木忠樹、峰宗太郎。サル痘の病態と感染経路、予防法。日本性感染症学会第35回学術大会。2022/12/3-4。北九州市
 - 6) 岩橋恒太。コミュニティセンターを基点とした男

性同性愛者等を対象とする HIV・性感染症の予防啓発・支援活動の検討ー 新宿二丁目コミュニティセンターakta の事例から 日本アルコール・薬物依存症関連学会、2022 年 9 月、宮城

- 7) 岩橋恒太, Yijing Wang, 田沼順子 Jinghua Liz, Stuart Gilmour. 日本の MSM における複合的 HIV 予防策の推進による HIV 感染者動向予測と実装性に関する考察-コミュニティの視点から-, 日本エイズ学会、2022 年 11 月、静岡
- 8) 岩橋恒太. MSM の、コミュニティにおける性感染症の予防啓発の取り組みと課題, 日本エイズ学会、2022 年 11 月、静岡
- 9) 岩橋恒太. MSM が現在求める HIV・STI 検査のあり方の検討 — コミュニティセンターakta での郵送 DBS 検査キット配付の経験から, 日本エイズ学会、2022 年 11 月、静岡

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