

別添4

令和4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)

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

## Ⅱ. 分担研究報告

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  
分担報告書

分担研究課題名 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  
国産細胞培養痘そうワクチン LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証  
経口テコビリマツ治療の有効性と安全性の検討

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:本年度は、サル痘の世界的流行と国内発生に加え、国際安全保障及び経済情勢の急速な変化におかれています中、バイオテロ対策に貢献するための調査・研究、ワクチン開発等の多岐にわたる研究活動が実施され、その研究活動全般を統括した。バイオテロ対策のための国際連携を推進するために、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)委員として出席し、さらに世界健康安全保障行動グループ(GHSAG)ネットワークに参加、国際的な新興・再興ウイルス感染症及びバイオテロ対策の情報共有を行った。

さらに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、国内サル痘対応のためのウイルス検査及び血清学的検査法の整備、LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証及び経口テコビリマツ治療の有効性と安全性の検討に関する特定臨床研究への協力及び実施体制の調整等を行ない、サル痘の国内発生に備えた体制整備に貢献した。

#### A. 研究目的

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、本研究班で実施されるバイオテロ及び新興感染症対策に貢献する調査・研究、ワクチン開発等の多岐にわたる研究活動全般を統括する。さらにバイオテロ対策のための国際連携を推進する。

さらに2022年より世界的な流行、現在進行系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に貢献をする。

#### B. 研究方法

(1) 統括:本研究班の取りまとめ、統括を担当した。

(2) 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、選考された。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。

(3) サル痘対応:国内サル痘対応のためのウイルス検査及び血清学的検査法の整備、LC16m8 がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証及び経口テコビリマツ治療の有効性と安全性の検討に関する特定臨床研究を実施するために関係機関と協力して実施体制の調整等を行った。さらに、経口テコビリマツ治療を受けたサル痘患者からの皮膚病変、血液等からのサル痘ウイルス DNA の PCR 法による検出、ウイルス分離、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列の決定・解析を行った。加えて天然痘患者発生時への臨床検査対応を充実するために、BSL4 施設内に検査研究機器の設置を行った。

#### 【倫理面への配慮】

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。

#### C. 研究結果

国際的連携: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-LN)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。

サル痘対応：国内サル痘対応のためのウイルス検査及び血清学的検査法の整備、LC16m8がサル痘に対する交差中和抗体を誘導するかの検証及び経口テコビリマット治療の有効性と安全性の検討に関する特定臨床研究を実施するための実施体制の整備と調整を国立感染症研究所、国立国際医療研究センター(NCGM)、厚生労働省と協議を重ねて行った。さらに、NCGMが実施している経口テコビリマット治療に関する特例臨床研究において、テコビリマットを経口投与されたサル痘患者からの皮膚病変、血液等からのサル痘ウイルスDNAのPCR法による検出、ウイルス分離、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列の決定・解析の業務の指揮・統括を行った。さらにNCGMが行う天然痘患者への経口テコビリマット治療に関する特例臨床研究において、患者の免疫応答をモニタリングし治療に活かすために、BSL4施設内に患者血清中のサイトカインや免疫マーカーを検出・定量する機器を設置した。

#### 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。2022年2月にロシアがウクライナに軍事侵攻した。その紛争の中で生物・化学兵器の使用の危険性について危惧されており、バイオテロ対策は現実的に重要な課題であることが再確認された。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国際安全保障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。

このような世界状況の中でバイオテロ対策は国

際的な連携の中で実施されるものと考えられる。その目的のため、WHOはACVVRを開催し、G7+メキシコがGlobal Security Health Action Group(GHSAG)-Laboratory Network(GHSAG-LN)を開催しており、今後もバイオテロ対策に関連する国際的活動に日本が参加を求められると考えられる。さらに、G7各国と比較して、日本はバイオテロ病原体を含む高病原性病原体(BSL4病原体)の研究開発能力と体制で遅れを取っている。今後、研究能力の向上とともに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推進していくべきだと考えられる。

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中、本研究班では、サル痘の予防・診断・治療に関わる特定臨床研究と公衆衛生対応を包括的・横断的に実施するための連携体制の構築が迅速に達成されたことは、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成果として評価されるものである。

現状のサル痘流行により、高度弱毒化痘そうワクチンLC16m8の価値が再評価され、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り、国産の優れた痘そうワクチンLC16m8及びその新規応用に関する研究は、これからも精力的に継続されるべきである。

#### E. 結論

バイオテロ対策及びサル痘対策に関連する本研究班の活動を統括した。WHOが主催するACVVRやGHSAGに参加し、国際連携の強化に努めた。ポストパンデミックの世界において、国際安全保障情勢が新たな局面に移った現在、今後もバイオテロ及び新興感染症対策に資するための研究開発や国内のBSL4を含む組織・体制整備の継続的な強化が必要である。

#### F. 健康危機情報 特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

7) 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.

- 8) Misu M, Yoshikawa T, Sugimoto S, Takamatsu Y, Kurosu T, Ouji 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

## 2. 学会発表

- 10) 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)

## H. 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