

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

新興・再興感染症等の感染症から献血由来の血液製剤の安全性を確保するための研究

分担研究報告書

献血血液に影響する可能性のある人畜共通感染症等の
情報収集とリスク評価及びその検査法の開発

研究分担者 水上 拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 室長
研究協力者 野島 清子 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官
研究協力者 関 洋平 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 研究員

研究要旨：献血血液のスクリーニング法の改良・進歩や製造工程中の不活化処理等の技術進歩により、血液製剤による輸血後感染症は減少し、血液製剤の安全性は飛躍的に向上した。2019 年末に発生した新型コロナウイルスの国内外でのパンデミックにより、新型コロナウイルスの献血血液への混入が懸念され、献血血液の安全性確保・及びコロナ対策が課題となった。その一方でデング熱やチクングニア熱等の流行地域において蚊媒介の感染症や他の新興・再興感染症の対策が疎かになっている可能性がある。また地球規模の気候変動と、コロナ終息による経済活動の再開と共にこれらの感染症がパンデミックとなり国内に持ち込まれる可能性も引き続き危惧される。また伴侶動物としてペットとの濃厚接触が生じており、人畜共通感染症が血液を介して感染するリスクも評価する必要がある。

本研究班では WHO や CDC, 各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

2022 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。その結果、2022 年度は SARS-CoV-2 の感染拡大（第7波・第8波）の中で、様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが確認された。中でも 2022 年 7 月 25 日に WHO が緊急事態（PHEIC）に該当すると宣言したサル痘に関しては、体制整備が完全ではない可能性がある。そこで、今後はサル痘に絞って、標準品・参照品を用いて国内で市販されている核酸検査法の評価を行い、必要に応じ、献血血液での検査法を確立すべきであると考えられた。

A. 研究目的

献血血液のスクリーニング法の改良・進歩や製造工程中の不活化処理等の技術進歩により、血液製剤による輸血後感染症は激減し、血液製剤の安全性は飛躍的に向上したといえる。2019 年末に発生した新型コロナ

ウイルスの国内外でのパンデミックにより、新型コロナウイルスの献血血液への混入が懸念され献血血液の安全性確保が課題となったが、その一方でデング熱やチクングニア熱等の流行地域において新型コロナウイルス対策が優先されたことによって蚊媒介

の感染症や他の新興・再興感染症の対策が疎かになっている可能性がある。また地球規模の気候変動とコロナ終息に伴う経済活動の再開により、これらの感染症が国内に持ち込まれ、パンデミックとなる可能性も引き続き危惧される。また伴侶動物としてペットとの濃厚接触が生じており、動物由来感染症が血液を介して感染するリスクも評価する必要があると考えられる。

そこで本研究班では WHO や CDC, 各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

WHO や CDC, 各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

情報収集とリスクアセスメント

研究開始と同時に国内・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確認し、また論文報告されているものに関しては、内容を確認した。また、国内感染症発生動向も確認し、国内で発生している感染症についても検討した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

2022 年度 海外の感染症動向

2022 年は原因不明の小児重症肝炎が 4 月以降発生した。5 月にイギリスでサル痘が発生した。また 7 月に米国でポリオワクチン由来の VDPV2, 2023 年 3 月に VDPV1 が発生し、いずれも渡航歴のないワクチン未接種者であった。ニューヨーク州やカナダでは下水サンプルから VDPV2 の検出が続いている。2022 年 9 月、ウガンダで Ebola ウイルスのアウトブレイクが発生した。また英国では 10 月以降、多数の H5N1 の高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) の発生を確認しており、イギリスでの警戒レベルを 3 に引き上げた。人での感染は報告されていないが、哺乳類への感染に有利となる遺伝子変異が確認されている。また米国では MIS-C (小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群) も多数報告された。2023 年 2 月に赤道ギニアでマールブルグ病が発生し、3 月 21 日現在、確定 9 例の内、7 例が死亡となっている。疑い例は 6 例。赤道ギニアでの発生地域の拡大により周辺地域への広がりも懸念されている。また 3 月 16 日にはタンザニア連合共和国で 7 歳の原因不明疾患の発生を報告し、PCR 検査の結果、国内初のマールブルグ病であることが宣言された。

2022 年度の国内動向

国内の発生動向では、SFTS の発生が 5 月 13 日に富山県で初めて確認され、当初の発生地域であった西日本から中日本、東日本

地域へと拡大していることが明らかとなった。

病原体ごとの情報収集結果とアセスメント **重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)**

SFTS はブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される SFTSV によって引き起こされる新しいダニ媒介性感染症で、2011年に中国の研究者らによって報告された。2013年1月に国内で海外渡航歴のない SFTS 症例が初めて報告され、同年3月に感染症法上で全数把握の必要な四類感染症に指定されている。以後、西日本を中心に確認されるようになった。感染経路はマダニによるが、患者由来の血液等を含む体液との接触により人から人への感染も報告されており、献血血液に関しても注視する必要がある。また、伴侶動物から飼い主への感染も報告されている。SFTSV を保有したマダニは全国で確認されており、また、不明熱患者の調査では、関東地方における感染例も確認されている。2022年度には富山県で発生し、西日本から中日本、東日本地域へと拡大していることが明らかとなった。届出は、マダニが活発になる5~10月に多く、60代以上が89%を占めている。2023年1月31日時点で805名の患者が報告され96例が死亡している。2022年度は116例の感染が報告され、12名が亡くなっている。

小児重症肝炎

2022年4月にWHOは原因不明の小児の重症肝炎が英国で74例、アイルランドで5例、スペインで3例、米国で3例発生していることを報告された。その後、アラバマ州でも9例発生し、その内5例でアデノウイルス

41型が検出されたという報告があった。イギリスでもその後症例が増加し、4月22日で108例の報告、77%でアデノウイルス(ADV)が検出されたという報告があった。5月6日になるとEU/EEA15カ国からも95例の発生が報告され、13例でADVが検出された。アルゼンチン、インドネシア、イスラエル、日本、パナマ、パステチナ、セルビア、シンガポールからも報告された。英国の保健省による中間報告では、年齢は3-5歳で男女比は1:1、86%が白人で、72%の症例でアデノウイルス及び18%でSARS-CoV-2が検出されているというものであった。またアデノウイルス随伴ウイルス2(AAV-2)が19例中9例で検出されている。その後も増加し続け、5月19日には全世界で650例、死亡も14例報告された。5月26日には日本でも31例報告されている。世界的には18週以降減少に転じ、32週以降は週あたり5名以下となった。日本では2023年3月16日の段階で162例が報告され、肝移植を要した3例が報告され、死亡は1例報告されている。症状の発症時期・居住地域、検出された病原体に関し、特定の傾向は認められていない。

ADV 検査陽性例16例の内、欧米で検出されている41型が検出された例は2例であった。英国での解析から、ADV40/41、AAV-2の検出及びその関与が示唆されたが、米国、本邦ではあまり検出されておらず、引き続き、原因の解明が待たれる。一方、欧州での発生減少により、ECDCは2022年末に月次報告を修了した。

サル痘

2022年5月16日にナイジェリアから英国に帰国した1名がサル痘と診断された。そ

の後、この1名と関係のない渡航歴のない8名もサル痘と診断され、また全員が同性間性交渉をする男性 (MSM)であることが報告された。5月18日にはスペインで23例の疑い、ポルトガルで5例の確定診断が報告され、ポルトガル症例の解析から、西アフリカ型であることが判明した。2022年5月26日付の *Lancet Infectious Diseases* に2018-2021年に英国で発生した7症例の解析結果が報告され、皮膚病変より7例、血液から6例のMPXVが検出された旨が報告された。これにより、献血血液中にMPXVゲノムが混入するリスクがあることが判明した。5月中に33カ国399例にまで拡大した。6月にはコンゴからの216例の解析でやはり上気道・血液よりMPXVゲノムが検出されたという報告があった。6月23日時点で39カ国1500例を超えており、WHOは7月23日に事務局長によりは緊急事態 (PHEIC) に該当すると宣言した。

本邦でも7月25日に東京で、渡航先でサル痘患者に接触歴のあるサル痘患者が初確認された。以後、渡航歴のある患者が月1～2例報告されていたが、9月以降渡航歴のない事例が発生していた。年末12月以降、2023年1月より関東近郊でサル痘患者が急増し、3月8日時点で31名のサル痘患者が報告されている。

世界的には8月をピークに欧米・欧州での発生が減少傾向になり、南アメリカや日本・韓国・中国を含む西太平洋地域での発生が増加してきている。2023年3月30日のWHOの *External Situation Report19* によると、全世界110カ国で86,724名の患者が報告され、112の死亡例が報告されている。

その後も、血液検体からのウイルスゲノ

ムの検出は報告されてきたが、サル痘ウイルスの分離は報告されていない。また輸血による感染事例も報告されていない。2023年2月に *Transfusion* 誌に報告された、英国南部で2022年8月19日から24日の間に採取された合計10,896の献血サンプルを545個のミニプール血漿としてMpoxウイルスの陽性頻度を評価した論文報告からも、ウイルスは検出されておらず、英国の献血制限が有効であることを示している。

本邦でも2022年7月29日付 薬生発0729第1号でのサル痘患者等からの採血制限の対策が公示されているが、現時点での対応としては問題ないと考えられる。

D. 考察

2022年度はSARS-CoV-2に続いて、さまざまな感染症アウトブレイクが確認された。特にサル痘は本分担研究課題として動物由来感染症であることを鑑みると、重要であり、国内整備が遅れていると考えられる。そこで2023年度は、サル痘の核酸検査系に絞り、情報収集とともに、サル痘の標準品の作成を行い、それらが適正に評価可能か検証することとした。

E. 結論

2022年度はSARS-CoV-2の感染拡大 (第7波・第8波) の中で、様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが確認された。中でも2022年7月25日にWHOが緊急事態 (PHEIC) に該当すると宣言したサル痘に関しては、体制整備が完全ではない可能性がある。そこで、2023年度はサル痘に絞り、標準品・参照品を用いた核酸検査法の評価を行い、献血血液での検査法を確立すべきであ

ると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto S, Kuroda Y, Kanno T, Ueno A, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Nagata N, Arashiro T, Ainai A, Moriyama S, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Fukushi S, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T. Saturation time of exposure interval for cross-neutralization response to SARS-CoV-2: Implications for vaccine dose interval. *iScience*. in press
- 2) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Matsumura T, Takahashi Y, Hamaguchi I. Systemically inoculated adjuvants stimulate pDC-dependent IgA response in local site. *Mucosal Immunol*. 2023; S1933-0219 (23) 00018-1.
- 3) Sasaki E, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. An investigation and assessment of the muscle damage and inflammation at injection site of aluminum-adjuvanted vaccines in guinea pigs. *J Toxicol Sci*. 2022;47: 439-451.
- 4) Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, Momose H, Fukushi S, Moriyama S, Wagatsuma A, Numata N, Sasaki K, Kuzuoka T, Yato Y, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T, Mizukami T, Hamaguchi I. Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. *Med*. 2022; 3: 406-421.e4.
- 5) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med*. 2022; 3: 249-261.
- 6) Viviani L, Reid K, Gastineau T, Milne C, Smith D, Levis R, Lei D, van Ooij M, Gilbert PA, Vandeputte J, Xie J, Madhuri L, Shaid S, Kubiak V, Suri R, Mizukami T, Shirasaki Y, Li X, Zhou YY, Trapkova A, Goel S, Prakash J, Subagio AA, Suwarni E, Jung KJ, Sanyal G, Das P, Coppens E, Wright D, Peng Z, Northeved H, Jungbäck C, Kirpitchenok T, Del Pace L, Seo B, Poojary B, Ottoni A. Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test for vaccines and biologicals. Planning common next steps. A workshop Report. *Biologicals*. 2022; 78: 17-26.

2. 学会発表

- 1) 水上 拓郎, 野島清子, 関洋平, 石井美枝子, 今井恵子, 森内浩幸, 内丸薫, 明里宏文, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 浜口功. ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルにおける感染クローン解析, 第8回日本 HTLV-1 学会 2022年11月4日

- 2) 関洋平, 水上拓郎, 平舘裕希, 永田幸, 手塚健太, 野島清子, 村田めぐみ, 兼子明久, 森本 真弓, 長谷川ゆり, 淵直樹, 三浦清徳, 明里宏文, 浜口功. STLV-1 自然感染ニホンザルモデルを用いた水平感染に寄与する HTLV-1 の新たな標的細胞の同定, 第 8 回日本 HTLV-1 学会 2022 年 11 月 4 日
- 3) Maureen Kidiga, Megumi Murata, Poonam Grover, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Ayaka Washizaki, Yohei Seki, Mayumi Morimoto, Yakayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Madoka Kuramitsu, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Occult STLV-1 infection: persistent STLV-1 infection without seroconversion. 第 8 回日本 HTLV-1 学会 2022 年 11 月 4 日
- 4) Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Ayaka Washizaki, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Kubota Yuiko, Jun-ichiro Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. STLV-1 remission in infants of Japanese macaques: New insight into mechanism of retroviral MTCT. 第 8 回日本 HTLV-1 学会 2022 年 11 月 4 日
- 5) Maureen Inyangu Kidiga, Megumi Murata, Poonam Grover, Ayaka Washizaki, Yohei Seki, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Madoka Kuramitsu, Jun-ichiro Yasunaga, Masao Matsuoka, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Occult STLV-1 infection: persistent de novo STLV-1 infection without seroconversion. 第 69 回日本ウイルス学会, 11 月 14 日, 長崎
- 6) Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Ayaka Washizaki, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Yuiko Kubota, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. STLV-1 remission in infants of Japanese macaques: New insight into mechanism of delta retroviruses transmission. 第 69 回日本ウイルス学会, 11 月 14 日, 長崎
- 7) 関洋平, 野島清子, 百瀬暖佳, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 水上拓郎, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注)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中和能及び安全性の評価, 第 69 回日本ウイルス学会, 11 月 14 日, 長崎なし。
- 8) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 百瀬暖佳, 福士秀悦, 森山彩野, 石井美枝子, 今井恵子, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注)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中和能及び安全性に関する研究. 第 29 回日本ワクチン学会学術集会, 11 月 26 日, 香川
- 9) 水上拓郎 ワクチン・アジュバントの次世代安全性評価法の開発. 第 1 回 近未来ワクチンフォーラム. 2023 年 1 月 17 日 大阪

G. 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。