

パンデミックのリスク評価、デュアルユース問題の取り扱いに関する科学者教育の現状分析、 並びにePPP作成に係るGOF研究に関する考察

研究代表者 三成 寿作 京都大学iPS細胞研究所 特定准教授
研究協力者 四ノ宮成祥 防衛医科大学校 学校長

研究要旨：

①生命科学の進歩とそれがもたらしうるパンデミックの危険性評価、②デュアルユース性が問題となる生命科学研究（dual-use research of concern: DURC）に対する科学者教育の現状分析、③ePPP（enhanced potentially pandemic pathogens）作成に係るGOF（gain-of-function）研究の必要性の検討の三者について、文献的考察、研究の現状調査、並びに技術的側面からの解析を行った。①生命科学の進歩とパンデミックのリスクについては、過去の病原体漏出事故、先進生命科学技術のトレンド、感染性ウイルスの人工合成技術の進捗に鑑み、科学技術の進歩や革新性の重要性は担保しつつも、安全安心な社会の確保の在り方を考える上で、先進生命科学研究のガバナンスを如何に行うかの重要性が浮かび上がった。②DURCについての科学者教育は、諸種活動の成果もあり10年ほど前の状況に比べてかなりの改善が見られている。しかしながら、まだ十分と言える状態には遠く及ばないため、研究者への行動規範の浸透を中心に更なる活動の必要性が明確となった。③ePPP作成に係るGOF研究については、GOF研究についての背景因子を認識しつつこれまでの認識をまとめ、問題となった論点や研究支援の枠組みについても整理した。その上で、安全性（パンデミックのリスク回避）を中心に据えた場合に研究がもたらす利点とリスクの比較考量からこれまでの状況を確認した。一方で、COVID-19の経験をもとに既存の生命科学・医療技術を分析したところ、GOF研究が新型コロナウイルスのパンデミック予防・進展阻止に寄与する面はほとんど見られなかったことから、現時点の結論としては「ePPP作成に係るGOF研究」を積極的に進めることには問題があることが判明した。以上を総合すると、今後の感染症研究のガバナンスの在り方として、科学に対する市民の信頼は科学研究を続けていく上で重要な要素であり、透明性、コミュニケーション、アウトリーチ、実験室起因の感染症サーベイランス、公衆衛生上のパートナーシップ、そして制度化された倫理観が必要とされることが明らかとなった。

A. 研究目的

感染症研究のデュアルユース問題について、本年度は特に、パンデミックのリスク評価、デュアルユース問題の取り扱いに関する科学者教育の現状分析、並びにePPP作成に係るGOF研究に関する分析の観点からこれまでの研究情報や技術的進捗を調査し、過去の経緯を検証するとともに現状の問題点を抽出し、今後に向けてのあるべきガバナンスの展望を考察する。

B. 研究方法

（研究資料と方法）

キーワードによる文献や資料の検索、研究会・ワークショップ等における討論内容の引用や二次資料的利用を中心として（チャタムハウスルールに準拠）、表記の研究テーマについて解析するとともに、各分野の専門家の意見も取り入れ考察を行った。

（倫理面への配慮）

文献、資料の探索が中心的作業であり、個人情報に関わる情報は取り扱っていない。また、ヒトを対

象とした研究にも該当しないため、事前の倫理審査等は不要である。研究の途上で遭遇する機微な情報については、既存の指針やガイダンスに沿って対処した。

C. 研究結果

1. 生命科学の進歩とパンデミックの危険性 （Advances in life sciences and the risk of pandemics）

（1）過去の病原体漏出事例

実験室からの病原体の漏出は思わぬ感染の原因となるほか、二次感染者を出してアウトブレイクを引き起こすことがありうる。そればかりでなく、ときに悲惨な結果をもたらす。1978年の英国 Birmingham Medical School における天然痘漏出事故の記録によれば、感染による死亡事例を出したばかりでなく、責任部署の教授の自殺という結果を招いた（<https://www.bbc.com/news/uk-england-birmingham-45101091>）。また、比較的最近の事例では、2003年から2004年にかけて中国、シンガポ

ール、台湾で SARS ウイルス漏出もしくは漏洩と見なされ得る事案が生じた。このうち、中国の事例では 9 名が感染し、そのうち 1 名が死亡した (<https://www.bmj.com/content/328/7450/1222.3.full>)。

BSL3 ないしは BSL4 施設を有し、安全には十分に配慮している筈の世界の主要な感染実験施設であっても、事故の例が色々と報告されている。上記の中国ウイルス研究所での SARS ウイルス漏出事故のほかにも、NIH/FDA での天然痘ウイルスの不正保有の発覚 (のちに CDC にて処分)、US Army Dougway Proving Ground での炭疽菌の殺菌不十分によりそれらを安全な不活化炭疽菌と誤認して関連施設に配布してしまった事案、CDC で 86 名にも及ぶ炭疽感染の恐れのある者を出してしまったという事故など枚挙にいとまがない。

これまでにいくつかの報告が示すとおり、Laboratory-Associated infections の例は多くの病原体で起きており、感染経路も誤飲、皮膚の穿刺、皮膚・粘膜の汚染、吸入など多様である (Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. Clin Microbiol Rev. 1995 Jul;8(3):389–405.)。現在はこれらの事例の教訓をもとに、Biosafety に対してより繊細な注意が払われるようになってきている。2022 年現在、世界中には高度病原体封じ込め施設である BSL-4 を保有している国が多々あり (図 1)、それらの安全な運用と適切な人材育成が求められている。



図 1 BSL4 施設を保有する国とその施設数 (2022 年現在)

<https://ourworldindata.org/grapher/number-of-biosafety-level-4-facilities-by-country>

さらには、感染症研究においてはヒューマンエラーやインサイダー犯行は厳に防止されるべきものであり、そのような観点からの対策も求められる。過去の事例として頻繁に引用されるのは、2001 年に起きた USAMRIID 研究員 Bruce Edwards Ivins による炭疽菌郵送テロ事件、2003 年のペスト菌不正輸出・実験室内管理不行届き事案 (いわゆる Thomas Butler 事件)、2004 年の鳥インフルエンザ不正輸入隠蔽事案 (John Rosenberger 事件) にみられるような不適切な微生物管理や輸出入の事例である。

(2) 先進生命科学がもたらす影響

Petro らの論文にあるように、生物兵器の脅威は科学技術特にゲノム関連技術の発展によって大きく様変わりしてきている (Petro, J. B., Plasse, T. R., and McNulty, J. A.: Biotechnology: Impact on Biological Warfare and Biodefense. *BioSecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science* 1(3): 161–168, 2003.)。1970 年代においては、高病原性細菌、ウイルス、毒素などの伝統的な病原体が生物兵器開発禁止の主な対象剤であった。しかし、1990 年代には組換え DNA 技術が円熟期を迎え、遺伝子操作による病原体の病原性操作が可能となった。事実、これに呼応してバイオレギュレータを組み込んで病態を修飾した野兎病菌や、溶血毒素を組み込んだ炭疽菌などが作られるようになった。さらには、生命科学技術の急速な発展により、新しいタイプの生物兵器の製造の懸念が劇的に高まってきている。1999 年には実質的なヒトゲノムの読み取りが終了し、ドラフトシーケンスが公表された。また、2003 年にはヒトゲノムプロジェクトの成果としてのヒトゲノム配列の公表に至った。このようななか、2000 年以降は最先端の生命科学技術を用いた高度な生物兵器の開発に強く焦点が当てられるようになってきた。その中でも最も注目されている技術分野は、合成生物学、逆遺伝学、ゲノム編集などである。これに拍車をかけているのがインターネットの普及であり、国境を超越した情報の拡散により無形財である技術や知識の悪用防止に関するガバナンス体制の構築が難しくなっている。

我々は、PubMed サイトに掲載された論文数をもとに、ハイスループット・シーケンス、合成生物学、ゲノム編集、病原性調節などをキーワードに新興ライフサイエンス技術の動向を継続的に調査しているが、これらはいずれもエポックメイキングな事象 (例えば、DNA 合成機の開発、DNA 合成コストダウン、次世代型 DNA シーケンサーの開発、CRISPR/Cas9 技術の発見など) がある毎に論文実績を伸ばしていることが分かる。このようななか、質的な要素が強い病原性調節については、論文の伸びはまだ顕著ではない。

(3) 感染性ウイルスの人工合成技術

2002 年にポリオウイルスのゲノム情報のみから DNA が化学合成され、それをもとに感染性ポリオウイルスが *in vitro* で作成された (Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*. 2002 Aug 9;297(5583):1016–8.)。病原性を有するウイルスの完全人工作製例はこれが世界で最初のものであった。その後ウイルスの人工合成技術は質量ともに向上していく。

2005 年になると、CDC、米軍病理学研究所、Mount

Sinai 医大などで構成する研究グループは、逆遺伝学という新規技術を利用して 1918 年型スペイン風邪ウイルスを蘇らせることに成功した (Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, García-Sastre A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005 Oct 7;310(5745):77–80.)。これにより、技術的側面のみならず、研究実施の側面においても病原ウイルス合成についての研究はハードルを下げたと認識されるに至った。本技術は、2011 年から数年にわたって世界中で大きな論議を呼んだゲノム改変技術による H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの宿主変更に関する研究 (いわゆる gain-of-function research: GOF 研究) へとつながる一大ステップであったと言える。

さらに、カナダ・アルバータ大学の Evans らは、Tonix Pharmaceuticals と共同で 2017 年に馬痘ウイルスの完全人工合成に成功し、翌 2018 年に PLOS ONE に論文を発表した (Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One*. 2018 Jan 19;13(1):e0188453.)。本技術は、基本的には以前からあるワクシニアウイルスの人工染色体化の技術 (Domi A, Moss B. Cloning the vaccinia virus genome as a bacterial artificial chromosome in *Escherichia coli* and recovery of infectious virus in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 17;99(19):12415–20.) と合成生物学的手法によるウイルスゲノムの人工合成とを組み合わせたものである。ここで注目すべきは、天然痘 (痘瘡) ウイルスのゲノムサイズが 186kbp であるのに対し馬痘ウイルスのゲノムサイズは 212kbp と大きく、ゲノム合成の規模は既に痘瘡ウイルスのレベルをクリアできているものと考えられる。また、両者は相同性を有するウイルスであることからウイルス再構成に係る技術的側面はほぼ同等であると考えられることである。このことは、馬痘ウイルスの人工合成の事実をもって痘瘡ウイルスの人工合成の基礎は既に確立されていると考えるのが科学的に妥当な線であるということである。WHO によるワクチンプログラムにより、天然痘は 1980 年に地球上からの根絶宣言がなされた疾患である。しかし、痘瘡ウイルスの人工合成が技術的に可能であるという事実は、感染性ウイルス粒子そのものの不拡散を管理するだけでは不十分で、本ウイルス合成技術の規制や実験計画を管理監督していく必要があることを示唆する。新規ウイルス作成技術の台頭は、ウイルス合成に係る実験室の事故やテロなどによって、再び天然痘が流行する可能性があるという新たな懸念をもたらすこととなった。

先にも述べた GOF 研究と呼ばれる研究手法は、鳥インフルエンザ、SARS、MERS など潜在的にパ

ンデミックを引き起こす可能性のある疾患の原因病原体 (potentially pandemic pathogens: PPPs) を改変してヒトへの感染性を高める研究 (近年、enhanced PPPs を生み出す研究と呼ばれている) に用いられている。研究開発に当たる研究者たちは、このような GOF 研究を通してウイルスの流行予測、早期検知、ワクチン株の選定などに有用な成果が得られると主張している。しかし、“現時点でそのような具体的証拠は提示されておらず、一方的にリスクのみを助長しているのではないか”というこれに大きく反論する意見も数多く出されている。したがって、このような GOF 研究の実施に真の価値があるのか、また現在の研究実施体制で安全性は十分確保されているのかといった点が大きな論点として浮かび上がって来ていることは間違いない (Shinomiya N, Minari J, Yoshizawa G, Dando M, Shang L. Reconsidering the need for gain-of-function research on enhanced potential pandemic pathogens in the post-COVID-19 era. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Aug 26;10:966586.)。特に、COVID-19 を経験した今、我々は少なくとも GOF 研究に関する研究室の事故によってアウトブレイクやそれに引き続くパンデミック事態を引き起こすことがあってはならない。それだけに、このような研究を一時停止するのか、禁止とするのか、はたまた別の対処方法があるのか、真剣に考える時期に来ている。科学技術の進歩や革新性の重要性は担保しつつも、安全安心な社会の確保の在り方をどう考えるのか、我々は先進生命科学研究のガバナンスを如何に行うかの岐路に立たされている。

2. デュアルユース性が問題となる研究に関する科学者教育 — 日本 の 活 動 に 関 して (DURC education for research scientists - Activities in Japan)

(1) 科学技術の用途の両義性 (デュアルユース性) をめぐる問題

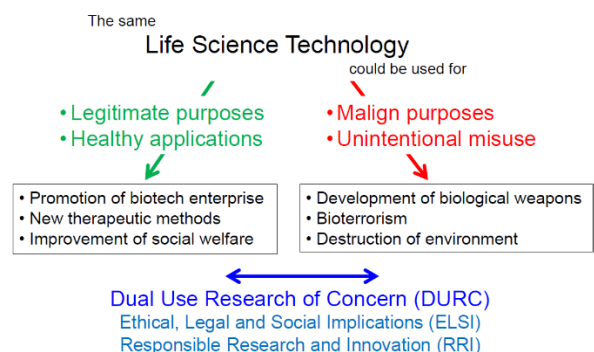


図 2 生命科学の用途の両義性に関する構図

生命科学技術の利用には用途の両義性が存在する (図 2)。生命科学技術は、本来平和的な目的や社会福祉のために使われるべきものである (緑色の方向)。しかし、同じ技術が、生物兵器の製造やテロ攻撃、

時には環境破壊につながるなど、悪意のある目的にも使われる可能性がある（赤色の方向性）。どのような技術にも2つの側面があり、これを「デュアルユース問題」と呼ぶ。デュアルユース性が懸念される研究（または Dual Use Research of Concern: DURC）は、“公衆衛生や安全、環境、国家安全保障に幅広い潜在的結果をもたらす重大な脅威をもたらすために直接誤用され得る研究分野”と定義される。近年、DURCの問題は、ELSI（Ethical, Legal and Social Implications）や RRI（Responsible Research and Innovation）とも紐づけて議論されるようになってきている。

生命科学技術の利用をめぐる環境については、組換え DNA 技術が成熟してきた 1990 年代から生物兵器開発転用に繋がる動きが出てきた。本技術は、特に新たな遺伝子挿入による新規機能を有する微生物の作成を可能とすることから、「新たな生物兵器化の技術を提供するのではないか」という懸念をもたらした。また、2001年のマウスポックスウイルス遺伝子改変による既存ワクチンに対する無効化技術の偶発的な顕在化は、バイオテクノロジー分野における研究開発の在り方を大きく問い直すこととなった。そして、2004年にはバイオテクノロジー研究に伴うデュアルユース問題を深く解析し生命科学の在り方に関する指針を明示した「Fink レポート」（正式名称：「Biotechnology Research in an Age of Terrorism」）が出されることになり、以降、この考え方が生命科学のデュアルユース問題を議論する際のスタンダードとなった。生命科学技術は急速な発展を遂げており、合成生物学によるウイルス合成、GOF 研究による ePPP の作成、そして CRISPR-Cas9 技術によるゲノム編集を用いた問題など、次々に議論が必要とされる事象が出現してきている（図3）。

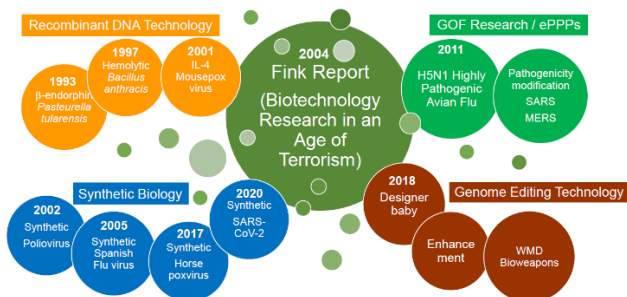


図3 生命科学技術の利用をめぐる環境

(2) デュアルユース教育に関する初期の調査

生命科学のデュアルユース問題並びに生物兵器禁止の観点からの教育教材を科学者向けに提供するため、英国の Bradford 大学と日本の防衛医科大学校の研究グループが共同で、2008年から教育モジュールの作成に着手した。教材作成に際しては、科学者が生命科学のデュアルユース問題について深く認識し、生物兵器禁止条約の意義を理解するよう、1. 科学の

不正な利用によってもたらされる安全保障上の脅威の増加、2. デュアルユース問題に関する理解の高まり、3. 変更可能・無償・オンライン型バイオセキュリティ教育用教材の開発の必要性、について特に配慮した。研究グループ内で協議を重ねつつ教育教材に修正を加え、オンラインで多くの国の研究者が利用できるように多国籍の言語に翻訳された。この教育教材は21章からなる構成で（図4）、専門者や指導者養成のための長期のコース講義として行うのには適しているが、履修項目が多いため忙しい研究者に対しては不向きであることから、短縮版、抜粋版を準備して教育に当たった。

<p>A. Introduction and overview</p> <p>1. Outline of the Module</p> <p>B. The Threat of Biological Warfare (BW) and Biological Terrorism (BT) and the International Prohibition Regime</p> <p>2. BW from Antiquity to WWI</p> <p>3. BW from WWI to WWII</p> <p>4. BW during the Cold War</p> <p>5. The Impact of Biological Warfare Agents</p> <p>6. Assimilation of BW through State Offensive Programmes</p> <p>7. The International Legal Agreements</p> <p>8. Strengthening the BTWC 1980 -2008</p> <p>9. The 2003-2005 Interseasonal Process</p> <p>10. The 2007-2010 New Interseasonal Process</p>	<p>C. The Dual-Use Dilemma and the Responsibilities of Life Scientists</p> <p>11. Bioethics Methodology</p> <p>12. Obligations Derived from the BTWC</p> <p>13. The Growth of Dual Use Bioethics</p> <p>14. Dual-Use: The Fink Report</p> <p>15. Dual Use Examples</p> <p>16. The Lemon-Relman Report</p> <p>17. Weapons Targeted at Nervous System</p> <p>18. Regulation of the Life Sciences</p> <p>D. National Implementation of the BTWC</p> <p>19. International Regulation of Biotechnology</p> <p>20. National Implementation Legislation</p> <p>E. Building an Effective Web of Prevention to Ensure Benign Development</p> <p>21. The Web of Prevention</p>
--	---

図4 英国 Bradford 大学と防衛医科大学校の研究グループが共同で開発したデュアルユース教育教材の目次

2008年から2009年にかけて欧州諸国及び日本における大学のバイオセキュリティやデュアルユース問題に対する教育の実施状況についての調査が行われた。欧州146コース、日本197コースの生命科学系の大学学位課程において教育機会の数を見たところ、欧州と日本で傾向が良く似通っており、生命倫理や倫理規範についてはある程度教育されているが、バイオセキュリティ、デュアルユース問題、軍備管理などの分野の教育が立ち遅れていることが分かった（図5）。

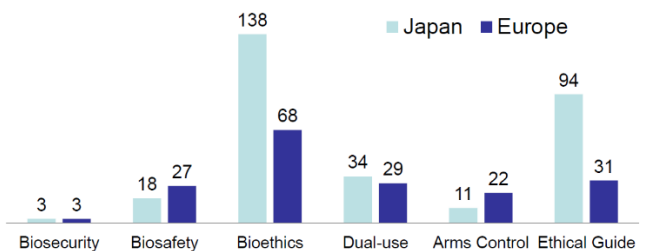


図5 欧州146コース、日本197コースの生命科学系の大学学位課程における教育機会（Revill and Mancini, 2008; Minehata and Shinomiya, 2009）

(3) 科学者の行動規範とデュアルユース問題

2011年に起きた高病原性鳥インフルエンザのGOF研究に関する議論に触発され、また、IAPのバイオセキュリティに関する声明（2005）について深く議論する必要性から、日本学術会議は「科学・技術のデュアルユース問題に関する検討委員会」を立

ち上げて議論を深めることになった。この委員会の任務は、1) 行動規範の確立に努力すること、2) 普及啓発に努力すること、3) バイオセキュリティの実施を促進するために BWC に関する情報を収集することであり、これに沿って議論が行われた。そして、報告「科学・技術のデュアルユース問題に関する検討報告」(平成 24 年(2012 年) 11 月 30 日)が親委員会に提出された。この報告書では、“科学者や技術者は、自分たちの研究成果が誤用されないように精査する道義的義務を負っている”と勧告しており、また、“科学者や技術者は、これと関連する事柄を公衆の面前で透明性をもって議論すべきである”とし、“規範は、科学者や技術者が日々の活動で直面する実社会の問題に継続的に適用されるべきである”と強調した。また、この委員会の報告書の内容は、声明「科学者の行動規範 一改訂版一」(平成 25 年(2013 年) 1 月 25 日)に反映され、第 6 条(科学研究の利用の両義性)が新たに追加された。現在、日本の科学者はこの改訂版に従って行動することになっている。

(4) デュアルユース問題対応に関する国内での新たな動き

2015 年から 2018 年にかけて、文部科学省からの資金供与により(紛争研究分野・基盤研究(B)「グローバルな感染症等生物学的脅威を巡る新たな紛争ランドスケープの研究」)、齋藤智也博士を中心とした研究グループが結成され、バイオセキュリティ研究会が立ち上げられた。本研究会では、感染症、公衆衛生、国家安全保障の 3 つの要因を基軸として、バイオセキュリティの問題、デュアルユースが懸念される研究、新興感染症に関する問題などが討議された。本研究会は多くのステークホルダーを巻き込んで、生物兵器禁止条約(BWC)の強化を含めた問題に取り組む輪を広げた。

このような動きに平行して、日本学術振興会(JSPS)では研究公正のための科学者教育のガイドブックの内容に、2015 年から「デュアルユース問題」についての記載を組み入れた。これは、研究者が研究課題の申請や研究費の受領の際に必ず受けなければならない倫理講習の一環として定められている教育に付随するものであり、本学習内容に関して一定の影響を持つものとなっている。

公正な研究を推進する目的で、2016 年に一般財団法人公正研究推進協会(APRIN)が設立された。APRIN は大学や研究所に対して研究倫理についての情報や教材の提供を行っており、多くの施設において APRIN が提供する e-Learning Program (eAPRIN)が利用されている。本教材では「研究の安全性(BIO)」の中で、バイオに関する実験の一般的な安全性のみならず、バイオセーフティ、バイオテロ、バイオセキュリティなどの項目やデュアルユース問題に関する記述などをカバーしている。これら

の項目については、我々の研究グループが教材の作成支援を行った。

2016 年に四ノ宮らが再度行った大学におけるバイオセキュリティ教育に関する調査結果(図 6)では、各種教育モジュールの導入などにより、大学における生命科学のデュアルユース問題への意識は飛躍的に向上したことが明らかとなった。しかし、まだまだ十分に浸透しているとはいえ、教育・普及啓発に関して更なる活動の必要性が示された。本調査における傾向として、一般に倫理的な問題は医学部で、バイオセーフティなどの技術的な問題は生命工学系の学部で扱われる割合が高い傾向にあった。

1. Problem recognition by school staff

School	Biosafety (%)	Biosecurity (%)	Dual use (%)	School	Total number
School of Medicine	76.2%	64.3%	50.0%	School of Medicine	80
School of Biotechnology	85.4%	73.2%	43.9%	School of Biotechnology	72
Medicine + Biotechnology	80.7%	68.7%	47.0%	Medicine + Biotechnology	152

2. Make reference to “Dual use” in current education: Rates

School	Bachelor course			Master/Doctor course		
	Fink report	BWC,CWC	IAP statement on biosecurity	Fink report	BWC,CWC	IAP statement on biosecurity
School of Medicine	26.2%	14.3%	42.9%	23.8%	19.0%	52.4%
School of Biotechnology	22.0%	19.5%	36.6%	17.1%	19.5%	36.6%
Medicine + Biotechnology	24.1%	16.9%	39.8%	20.5%	19.3%	44.6%

図 6 生命科学系・医学系大学におけるデュアルユース教育の実態(四ノ宮らによる調査、2016 年)

近年注目される動きとして、科学研究を行う研究者と倫理や行動規範を担う関与者とを結びつけようという活動が行われるようになった。一つは、2008 年に始まったゲノム・プログラミングという CREST やさきがけの研究グループ活動において、ゲノム合成を行う合成生物学者たちの集団と JST-RISTEX 内に設置された「ゲノム倫理研究会」(https://www.jst.go.jp/ristex/internal_research/elsi/genome/genome_member.html)のメンバーが相互にコンタクトを取り、バイオセキュリティやゲノム倫理に関わる議論を行うという試みである。もう一つは、2020 年に立ち上がった RInCA プログラム(<https://www.jst.go.jp/ristex/rinca/>)で、このプログラムでは研究開発側のグループと社会科学者が協働して ELSI/RRI の問題を解決していこうとしている。いずれの活動においても、我々の研究グループの研究者がメンバーやアドバイザーという形で関与している。

もう一つの新たな動きとして特筆されるのが、厚労省の研究資金供与により 2021 年に立ち上げられた本研究課題「新型コロナウイルス感染症を踏まえたデュアルユース性が懸念される公衆衛生研究の国際動向及び倫理規範・監督体制確立のための研究」(主任研究者:京都大学 iPS 細胞研究所・三成寿作)である。本プロジェクトの意味は、感染症研究を中心とした公衆衛生研究や新型コロナウイルス感染症への対応などを軸に、デュアルユース問題に対する教育、研究者の倫理規範、そしてこれらに関する研究のガバナンスを考えていこうとするもので、最終

的なアウトプットとして、1) デュアルユース性が問題となる研究の本質に関する解明、2) デュアルユース関連事項についての科学者の国際ネットワークの強化、3) 倫理規範の普及並びに good practice の促進、4) デュアルユースが問題となる感染症・公衆衛生分野での研究開発に対するルール作りやガバナンスの確立、を掲げている。

3. ポスト COVID-19 の時代を見据えた ePPPs 作成に係る GOF 研究の必要性に対する再考 (Shinomiya N, Minari J, Yoshizawa G, Dando M, Shang L. Reconsidering the need for gain-of-function research on enhanced potential pandemic pathogens in the post-COVID-19 era. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Aug 26;10:966586. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.966586> に掲載)

(1) 要旨

機能獲得型研究 (Gain-of-Function research : GOF research) に見られる潜在的にパンデミックを起こしうる強化型病原体 (enhanced Potentially Pandemic Pathogens : ePPPs) を作成する感染症研究のデュアルユース問題は、2011 年から年余にわたり議論された。その一応の結論として、研究計画の審査や研究に対する監督実施を条件に研究支援が行われてきた。しかし、その結果としてどのような研究が行われ、我々社会にどのようなメリットをもたらしたかの検証はきちんとなされていない。一方で、2019 年末に発生した COVID-19 のパンデミックは、社会に対して大きな損失と混乱を招き、国際的な観点からの感染症対策の重要性を改めて痛感させられている。パンデミックの制圧にはまだまだ時間が掛かりそうな見通しである一方、ゲノム解析による疫学動向、治療薬やワクチン開発、臨床的な患者管理や公衆衛生的施策の介入の点では、明るい兆しも見え始めている。このようななか、ポスト COVID-19 の時代を見据えて、GOF 研究の真の意義と研究ガバナンスの在り方を再考する時期に来ている。本論考では、GOF 研究におけるこれまでの議論の推移、現在の COVID-19 パンデミックを鑑みての GOF 研究の意義の検証、並びに今後に向けて我々が行うべき施策の方向性について纏めた。

(2) 本問題の背景となる因子

2019 年末に発生した COVID-19 は、瞬く間に世界中に広がり、多くの人を病の底へと落とし込み、数えきれないくらいの死者を出した。都市のロックダウンにより経済は荒廃し、経済の困窮や気分的な沈滞ムードから自殺者も増えている。人と人との対面の交流は断たれ、ビジネスのための会議や集会などのイベントはことごとく中止された。コンタクトの手段としてオンラインでつながる機会が増えているが、digital divide と呼ばれるこれらの機会から取り残された人々の存在も問題視されている。2020 年末

から開始されたワクチン接種によりわずかな光明は見えてきているが、まだまだトンネルから脱出するための出口は遠い。

COVID-19 はそもそも、SARS-CoV-2 ウイルスによって引き起こされる呼吸器疾患で、病気の進行によりその病態は肺炎のみならず血管障害などを伴う全身性の疾患へと変化する。兼ねてから、我々人類は乱開発により地球環境を大きく変化させ、動植物とヒトとの接点の在り方に劇的な変化をもたらしてきている。新興再興感染症の制御に One Health の考えが導入されてきたのも、このような地球環境変化が生態系の変化を誘発し、曳いては感染症の体系に変動をもたらしてきているという経緯による。現在のところ、COVID-19 の原因である SARS-CoV-2 ウイルスの起源は不明であるが、自然界から発生したにしろ、人為的過誤によりヒトを介した最初の感染のきっかけが存在したにしろ、公衆衛生基盤を整えて現在のパンデミックに対処しなければならない事実は変わらないし、今後新たに発生するかもしれない新興感染症に対しても、我々が準備しなければならないことはまた同じである。

そのようななか、少なくともポスト COVID-19 の新たな時代を迎えるに当たって、研究者として感染症研究の在り方を社会とともに論議しなければならない分岐点に来ている。特に、GOF 研究と呼ばれる一群の感染症研究 (ePPP 作成に係る研究) について、これまでの研究の在り方を検証し、今後に向けての研究意義の再考、研究支援の在り方、社会への説明と真の利益の存在の有無について公正かつ真摯な評価が求められている。

特に、COVID-19 のパンデミックを経験している我々が、今まさにどのような感染症研究に真の意義があり、どういった研究はリスクをもたらすのみで便益が少ないのかを真剣に検討しなければならない。本論考は、この重要な課題に焦点を当て、これまでの GOF 研究の在り方に再考を求めるものである。

(3) GOF 研究に対するこれまでの認識

感染症における病原体研究、特にインフルエンザ研究においては、ウイルス遺伝子の変異に伴って病原性、感染性、伝播性、宿主領域などに変化が起き、疾患としての特性が変化する可能性があることから、意図的に変異を入れてそれを探ろうとする研究が行われるようになった。その目的は、変異株の様態をいち早く察知し、それをサーベイランス、流行予測、ワクチン開発などに生かそうとするところにある。一方で、これらの研究では、研究成果の生物兵器化への転用可能性が指摘され、また、研究室から漏出するとアウトブレイクを起こし、究極的にはパンデミックにつながる恐れがあることから、研究成果利用の両義性 (いわゆるデュアルユース問題) に関する議論の主題として取り上げられるようになった。

このような研究の流れを後押ししたのが、組換え

DNA 技術、塩基配列解析技術、DNA 合成技術などの生命科学技術の進歩であり、これら先進技術を背景とした逆遺伝学や合成生物学の登場が、西暦 2000 年以降急速に GOF 研究を発展させる駆動力となった。2001 年の米国同時多発テロや炭疽菌郵送テロ事件を契機に、公衆衛生上の感染症危機管理のみならずバイオセキュリティやバイオペリペアドネスの重要性が叫ばれるようになり、病原体研究においてもその管理体制が問われることとなった。特に、マウスボックスウイルスに対するワクチン無効化技術に繋がる研究 (Jackson, R.J., *et al.* Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* **75**, 1205–1210, 2001) は、同技術のヒト天然痘 (痘瘡) ウイルスに対する流用可能性を示唆するものであり、この類の研究の実施に関する是非についての大きな議論が巻き起こった。同時期に報告されたポリオウイルスの完全化学人工合成 (Cello, J., Paul, A.V. & Wimmer, E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* **297**, 1016–1018, 2002) や痘瘡ウイルスの病原因子 SPICE 遺伝子のクローニングに係る研究 (Rosengard, A.M., Liu, Y., Nie, Z. & Jimenez, R. Variola virus immune evasion design: expression of a highly efficient inhibitor of human complement. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 8808–8813, 2002) など、デュアルユース性が問題となるいくつかの研究を題材に行われた議論が、「Biotechnology Research in an Age of Terrorism」(別名 Fink レポート, 2004 年) の出版へとつながり、病原体研究の在り方を根底から揺さぶるものとなった。

感染症は、病原体側の性質 (感染性)、病原体を媒介する環境要因 (伝播経路)、宿主側の感染しやすさ (宿主感受性) の 3 つの要素が揃って初めて成立するものであり、感染制御においてはこれらを良く理解するとともに、それぞれの要素についての研究を進めることが重要である。そのような流れの中で、病原体側の性質、特に感染性を操作する類の研究として発展を遂げてきたのが GOF 研究である。

感染症研究における遺伝子操作を用いた感染性宿主の変更を目的とする研究は、遺伝子合成技術の進歩と逆遺伝学的手技によるウイルスの再構成法の両者が相まって独自の進化を成し遂げた。そして、このような手技を用いた病原体研究は、特に名指しで「GOF 研究」と呼ばれるようになった。過去の歴史を見ても、インフルエンザは度々パンデミックを起こした感染症であるが、これに加えて重症急性呼吸器症候群 (SARS) や中東呼吸器症候群 (MERS) もパンデミックの原因となり得ることから、この 3 つの感染症に対する GOF 研究が特にバイオセキュリティ上の注目を集めることになった。また、これらの 3

つのウイルスは潜在的にパンデミックを引き起こす性質を有していることから、これらを取り扱う GOF 研究は ePPPs を作成する研究とも捉えられる。

ここで我々が明確にしておきたいのは、本論考で議論する GOF 研究の定義である。他著では異なる解釈をしているものもあるかもしれないが、ここでは、下記のように定義する。

GOF 研究の定義

GOF 研究とは、インフルエンザ、SARS、MERS など潜在的にパンデミックを起こしうる病原体の研究において、病原体のゲノムに改変を加え、自然界において未だ発生が知られていない新たな病原体株を作り出す実験を含む研究を指す。ゲノム情報が知られている既存の病原体について、それらを合成生物学的手法や逆遺伝学的手段で作りに出すことも可能であるが、それらは GOF 研究とは別の観点からリスクを論じる必要がある。

(4) GOF 研究について巻き起こった議論と研究支援の枠組み

まず、2011 年頃から 2013 年頃までの GOF 研究をめぐる議論について振り返ってみたい。事の発端は、2011 年 11 月にウイスコンシン大学の河岡義裕博士から Nature 誌宛に、そしてオランダ Erasmus 医学センターの Ron Fouchier 博士から Science 誌宛に投稿された、鳥インフルエンザウイルス遺伝子改変に関する 2 つの論文であった。両雑誌の編集部は米国 NIH 傘下にある National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) にバイオセキュリティ・レビューを依頼したが、そもそもの議論として、公的グラントにより認められた研究計画に由来する研究成果を、デュアルユース・リスクがあるという理由により投稿後に後追いで出版差し止めにするなど、科学界の理解が得られるわけはなかった。

翌 2012 年 1 月、インフルエンザ研究に従事する研究者たちは、GOF 研究に関する動物実験の自主的な一時的停止 (モラトリアム) を発表して社会の理解を得ようとした (Fouchier, R.A., Garcia-Sastre, A. & Kawaoka, Y. Pause on avian flu transmission studies. *Nature* **481**, 443, 2012)。その一方で、短期間での解決は望めそうもない現状を鑑み、モラトリアム中においても “Flu transmission work is urgent” として、GOF 研究に関係している研究者側から研究継続の重要性が訴えられた (Kawaoka, Y. H5N1: Flu transmission work is urgent. *Nature* **482**, 155, 2012)。同年 2 月に WHO は H5N1 インフルエンザ研究者を中心とする会合を開き、本問題の解決期限を当初設定していた 60 日というモラトリアム期間内に拘らないことを決定した。これら 2 つのインフルエンザ論文の出版是非に関する議論は、3 月に行われた NSABB の著者らへの直接のヒアリングを通して、最終的には受理・公表の運びとなった。NSABB から出されたレポートの結論は、河岡義裕博士の再提出論文はそのままの形で受理、Ron Fouchier 博士の論文

はさらなる審査を経て受理される方向というものであった。両インフルエンザ研究について、直ちに悪用される可能性は低く、サーベイランスやバイオリペアドネスに寄与する可能性があるという利点が述べられた後、本領域の研究に関する管理・監督の必要性やデュアルユース問題に関して社会への理解促進の努力が必要であることが付記された。

しかし、NSABBによる両論文の受理・雑誌掲載決定をもってGOF研究の是非に掛かる論議が沈静化するには至らなかった。その後も、ウイルス研究に関わる世界の研究者を二分する形で賛否の論議が交わされ、本件に関連したシンポジウムやワークショップが数多く開催された。このようななかで、一旦は60日という制限を付けた自主的なモラトリアムは、最終的には1年間継続されることになる。

2012年12月に、GOF研究の議論に関連する世界中の主だった研究者を招聘して、米国ベセスダのNIHで「Gain-of-Function1(GOF) Research on Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 Viruses: An International Consultative Workshop」と題するワークショップが開催された。その目的は、学際的かつ国際的な観点からの議論を通して、様々な関係者の見解を聞き、特に他の政府や研究資金提供者が高病原性鳥インフルエンザH5N1のGOF研究を進める上でどのようなアプローチを取っているのかを確認した上で、米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services : HHS) が独自の資金調達の枠組みを提案するというものであった。

このワークショップにおけるGOF研究をできるだけ肯定的に受け止めようという議論の雰囲気も影響してか、翌2013年1月には、インフルエンザ研究者達から、モラトリアムの目的は達成されたので、これを解除してインフルエンザGOF研究における動物実験を開始する旨の声明が出された (Fouchier, R.A., *et al.* Transmission studies resume for avian flu. *Science* **339**, 520-521, 2013; Fouchier, R.A., Garcia-Sastre, A. & Kawaoka, Y. H5N1 virus: Transmission studies resume for avian flu. *Nature* **493**, 609, 2013)。その中で、彼らは「鳥インフルエンザに関する研究のモラトリアムを自主的に解除することを宣言する」と述べるとともに、「この重要な研究を再開する公衆衛生上の責任がある」と訴えた。そして、「利益がリスクを上回る」と結論づけたのである。このモラトリアム解除を支持する形で、前年12月にNIHで行われた高病原性鳥インフルエンザH5N1のGOF研究についてのワークショップの議論の成果が、2013年3月にScience誌のPolicy Forumに掲載された(Patterson, A.P., Tabak, L.A., Fauci, A.S., Collins, F.S. & Howard, S. Research funding. A framework for decisions about research with HPAI H5N1 viruses. *Science* **339**, 1036-1037, 2013)。そこで示された結論は、下記に掲げる7項目にわたるCriteria (審査基準) を満たせば、政府公的研究資金の提供を認めるというものであり、以降本

基準をもとに運用されることになった。

米国保健福祉省が提案したH5N1研究課題に対するデュアルユース・リスク審査基準

- 1 作出予定のウイルスが、自然界においても将来的に出現する可能性がある。
- 2 科学的な問いに答え、かつ公衆衛生上の意義を有している。
- 3 同じ科学的疑問に対して、提示する手段よりもリスクの低い方法では答えることができない。
- 4 研究従事者と大衆に対しバイオセーフティ上のリスクが十分に軽減される管理体制下にある。
- 5 バイオセキュリティ上のリスクが十分に軽減される管理体制下にある。
- 6 研究成果は人類の健康に対する潜在的利益をもたらすものとして広く共有されることが見込める。
- 7 研究課題の実施状況についてファンディングを通じて不正の監視とコミュニケーションの管理ができる体制となっている。

しかし、この早急な結論に対し、多くの科学者の中には危惧の念が残った (Butler, D. Work resumes on lethal flu strains. *Nature* **493**, 460, 2013)。これは政策立案者側に立った結論であり、必ずしも研究者全員の統一した意見という訳ではなかった。したがって、GOF研究の現状に危惧を抱く研究者たちを納得させることはできなかった。HIVウイルスの研究者であるパスツール研究所のSimon Wain-Hobson は、すぐさまNature誌に「H5N1 viral-engineering dangers will not go away」と題する論考を掲載し (Wain-Hobson, S. H5N1 viral-engineering dangers will not go away. *Nature* **495**, 411, 2013)、「政府、資金提供者、規制当局は、GOF研究がもたらすリスクに早急に対処しなければならない」と訴えた。そもそも、モラトリアムの撤回 (1年間で終了) は、関連のインフルエンザ研究者が主導したものであり、その決定に資金提供者や政府、国際機関の意見は反映されていない。これでは、GOF研究に対する科学政策担当者が持つ印象により、感染症研究全体への影響も懸念される。投げかけられた疑問は、「1. 研究のウイルス学的根拠は確かなものか? 2. 誰がルールを作り、誰が監督するのか? この点でこれまでのWHOでの議論は失敗している。3. もし研究により高病原性で伝達性のあるウイルスが生成されたら、その後の研究の取り扱いはどうなるのか? 4. もし病原体が漏れてアウトブレイクが起きたら、だれが責任を取り補償するのか? 5. 微生物をより危険なものに改変することが本当に適切な研究なのか? 資金提供者や規制当局はこの点に関して検証する義務を怠ってはいないか? また、倫理的立場はどうなっているのか? これらの

点については、議論は始まっているがコンセンサスはまだ得られていない。」というものであった。

(5) GOF 研究は本当に安全なのか？

この GOF 研究に関する問題はくすぶり続け、2013 年 12 月 20 日には、十数カ国の科学者 56 人が欧州委員会 (European Commission) のジョゼ・マヌエル・バロゾ委員長に書簡を送付し、GOF 研究のリスク・ベネフィット分析を開始する必要があると訴えた。その中で、特に GOF 研究の意義について科学的な見地からの在り方についての見解を求めており、手紙の一節には下記のとおり記載がある。

第 4 に、GOF 研究が「候補薬の適切な評価のための重要な情報」を提供できるという主張には、ほとんど根拠がありません。同じく変異傾向の強いウイルスである HIV-1 についての 25 年間の経験から、RNA ウイルスに対する抗ウイルス剤の候補の有効性を評価するには、臨床試験を行うしかありません。仮に H5N1 インフルエンザが大流行した場合、既存の抗インフルエンザ薬のいくつかに感受性を示すことを期待するしかありません。新しい抗ウイルス剤を評価して市場に出すには、数年を要すると思われまます。(Fourth, there is little evidence for the claim that gain-of-function research can provide “critical information for the proper evaluation of candidate drugs.” Our 25 years of experience with HIV-1, another virus with a high propensity to mutate, has taught us that the only way to evaluate the efficacy of candidate antiviral drugs for RNA viruses is to conduct clinical trials. If ever H5N1 influenza went pandemic, we could only hope that the strain would be sensitive to some of the existing anti-influenza drugs. It would take several years to evaluate and get a new antiviral drug to market.)

このように、GOF 研究におけるバイオセーフティ上の管理とバイオセキュリティに係る体制整備の必要性が明確になったと同時に、安全な研究の進捗管理を行うガバナンス体制の整備を求める声が上がった。一方で、オランダの Ron Fouchier 博士ら実質的に GOF 研究を進めているグループからは、論文に掲載されるべき実験データの取り扱いが貿易管理上の輸出制限対象として考慮されていることに対し、学問的自由が妨げられると反論の声が上がった。

このような GOF 研究に関する議論が進行するなか、バイオリスク管理に関する別の問題が持ち上がっていた。一つは、2014 年 6 月に CDC アトランタの職員約 75 名が、安全対策が不十分だったために生きた炭疽菌に曝露された可能性があり、抗生物質投与並びに健康観察の対象となっていると報じた。BSL3 実験室で使用した炭疽菌の不活化が不十分で

あり、そこから他の BSL の低い実験室に供給したサンプルにより研究員への曝露の可能性が生じたというものであった。感染症研究の総本山である CDC の専門家が起こしたこの事案は、社会的に大きなインパクトがあった。また、同年 3 月に遡っての事案として、米国農務省南東家禽研究所 (SEPRL: Southeast Poultry Research Laboratories) に出荷された低病原性鳥インフルエンザ H9N2 に、BSL3 での取り扱いが必要な高病原性鳥インフルエンザ H5N1 の混入があったというものである。

もう一つは、米国国立衛生研究所 (NIH) の食品医薬品局 (FDA) の研究室で痘瘡ウイルスの凍結乾燥バイアル 6 本が発見されたことである。直ちに CDC へ移送して詳細を解析し WHO の監視下に廃棄するという措置が取られた。しかし、問題は「公式に痘瘡ウイルスの保有が許されているのは米国 CDC とロシアの VECTOR のみ」ということは周知の事実であるにも関わらず、何故廃棄のための手続きがなされていなかったのかという点である。

これらの事案を受けて、病原体を用いた研究に対する安全性の確保が、バイオセーフティ上の問題のみならずバイオセキュリティ上の重要な問題として浮き上がってきた。そして、セキュリティの範囲は、病原体の管理のみならず、GOF 研究など研究の在り方そのもののリスク評価にも及んだ。このような状況下で、米国政府は、インフルエンザ、SARS、MERS の 3 種類のウイルス (いわゆる Potentially Pandemic Pathogens) を用いた特定の種類の GOF 研究の潜在的なリスクと利益を評価する必要があり、それによって「機能獲得型研究への資金提供と実施を管理する米国政府の新しい政策の開発と採用を通知する」ことを決定した (White House, 2014 年 10 月 17 日)。このプロセスの一環として、米国政府は、評価が行われる間、一部の GOF 研究プロジェクトに対する新規および現行の資金提供を一時停止することも定めた。そして、研究禁止措置解除の判断根拠として、米国のバイオセキュリティに関する国家科学諮問委員会 (NSABB) と国家研究評議会の勧告を待つこととした。

このような流れのなか、同年 12 月に (December 15–16, 2014) に米国アカデミー (NAS) 主催で「Potential Risks and Benefits of Gain-of-Function Research」と題するワークショップが開催された。GOF 研究の潜在的利点を surveillance, detection, prediction の観点から議論し、抗原変異の検出やサーベイランスとのギャップを埋める解析への貢献、基礎科学の進展への貢献、ワクチン開発への潜在的利益などが上げられた。しかし、真に研究の意義があるのかどうかについてはさらに深く掘り下げる必要があるのではないかと反論もなされた。一方、リスクに関する議論の中で、Lemon-Relman report (2006 年) の際にも co-chair を務めた David Relman 博士は、まず、GOF 研究に対するどの側面

に懸念の対象があるのかを正確に見極める必要があると述べた上で、リスク評価に関する重要な検討事項として以下の6項目を挙げた。

リスク評価に関する重要な検討事項 (David Relman による)

1. 新しく作られたウイルス株の特性、その結果、代替アプローチ
2. 科学技術 (S&T) の時系列的なトレンド
3. リスクとベネフィットの世界的な分布、それらの相対的な重み、および正義の問題
4. 起こりうる不正使用の種類、特に安全性とセキュリティ
5. 科学者の道徳的・倫理的責任と社会的信頼の問題
6. リスクの評価と軽減

Relman博士が述べた重要な論点の一つは、GOF研究のどの部分にリスクがあり、それを放置した結果として何が起きるのかということをも丹念に検証する必要があるということである。実験を行えない場合の不利益は確かにあるかもしれないが、研究で証明しようとしている事柄の多くは代替手段によって補完が可能であると考えられる。もしリスクの高いGOF研究を行うことによってのみ得られる事実があるとすれば、その根拠を示す必要がある。また、問題の背景因子として、科学的能力が世界各地に分散されつつあることが挙げられ、それに呼応してガバナンスや監督も分散される必要があることが示唆された。例えば、1996年にPaleseらによって開発されたリバーズ・ジェネティクスの技術 (Palese, P. & Roizman, B. Genetic engineering of viruses and of virus vectors: a preface. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 11287, 1996; Palese, P., Zheng, H., Engelhardt, O.G., Pleschka, S. & Garcia-Sastre, A. Negative-strand RNA viruses: genetic engineering and applications. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 11354–11358, 1996) は今や特定の研究室の技術的特権ではなく、数多くの研究施設や企業で行われている。その中で、誤用や悪用の危険性が高くなるのは必然的に避けられない流れとなってきた。重要なことはこの感染症研究の問題は一国のみに留まるのではなく、国際的な問題だという認識を持つことである。そして、重要なメッセージとして下記の言葉を送り、科学における知的自由と責任の (*intellectual freedom and responsibility in science*) 両立が必要であると訴えた。

「科学者は、科学における知的自由と責任を重視しており、この2つは密接に結びついている。これには、民主的で熟慮された意思決定プロセスへの支援が含まれるべきである。」

“Scientists have an important commitment to intellectual freedom and responsibility in science—and the two go hand in hand. This should include support for democratic and deliberative processes of decision-making.” (by David Relman)

本議論を通してのリスク／ベネフィットの論点から考慮すべき点は、下記のように整理される。

GOF 研究についてリスク／ベネフィットの論点から考慮すべき点

- 全般
- ・病原体ゲノムについて、自然の情報と意図的に組み合わせで作られた情報の区別の必要性 (情報公開の是非も含めて)
 - ・研究グループが進めている GOF 研究の意義が既存の知識以上のことを知ろうとする試みであり、それは緒に就いたばかりであるということ
 - ・NSABB が大規模で強固なリスク／ベネフィット分析をどのように構築できるか (How the National Science Advisory Board for Biosecurity could structure a more capacious and robust risk/benefit analysis)
 - ・禁止すべき実験事項はあるのか
- バイオセーフティの観点
- ・実験室における感染の可能性 (これには、手続き・管理・ハード面の不備、ヒューマンエラーなどの要因がある) Laboratory Acquired Infections (LAIs)
 - ・Select Agent に分類されていない病原体の存在 (例えば、議論時点での MERS など)
 - ・発展途上国を中心に存在する実験室管理上の問題 (バイオセーフティに関する方針、手順、トレーニング、個人用保護具 (PPE)、実験監督者などの不足)
 - ・安全文化の醸成の必要性 (特に、シニア科学者に対する教育の困難性)
 - ・バイオセーフティを実行するための実践的なアドバイスの不足
 - ・研究機関毎に IBC (Institutional Biosafety Committee) の能力に非常に大きな差があること
 - ・研究室におけるリスク低減の努力は認めるが、公衆衛生的に甚大な影響が出る可能性があるものについては、低い事故率であっても受け入れられない可能性があること (Lipsitch and Inglesby による論文 (2014) ²⁹ 並びに Lipsitch and Galvani による GOF 研究の代替案 (2014) ³⁰ を参照)
 - ・バイオセーフティに関するデータ収集の不足 (高度封じ込め施設に関する情報収集、ベストプラクティスのレポジトリ作成など)
- バイオセキュリティの観点
- ・最近、GOF 研究についての論点の軸足がバイオセーフティにシフトしてきているが、そもそもバイオセキュリティはリスク評価の視点が異なる
 - ・リスク評価の主要パラメータにはかなりの不確実性があり、評価を定期的に見直し更新する必要がある

リスク評価の際には、楽観的、悲観的、実践主義的観点の三者が存在するため、価値観そのものがリスク評価のプロセスに入り込んでしまう。したがって、George Mason University の Gregory Koblentz は、「リスクアセスメントの初期段階で、これらの前提条件を明らかにすることが重要である (it was essential to surface these assumptions early in any risk assessment process)」と主張した。

そして、リスク評価上重要な点として、U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority の Carol Linden は「リスクをゼロにすることは不可能であることを認識した上で、科学的進歩を継続させながら、安全性とセキュリティに関する正当な懸念に対処するために、幾重にも保護を提供すること (*A measured approach that recognizes that zero risk is not achievable can provide layers of protection to address legitimate safety and security concerns while allowing continued scientific progress.*)」の重要性を訴えた。また、異なるステークホルダー間から生まれる議論の帰結として、University of Pennsylvania の Nicholas Evans は「公衆衛生の価値、イノベーションの価値、セキュリティの価値の三者の境界線について、価値観が一致しない可能性を認識する必要があると」

(Evans commented that *any deliberative process going forward would need to recognize the possibility of incommensurate values regarding the bounds of public health value, the value of innovation, and the value of security.*) コメントした。さらには、研究成果の第三者による利用性について、ルールに従って研究を行っている科学者に焦点が当てられている一方で、ルールに従わない個人の取り締まりは不可能であることも、本課題の本質的な問題点として挙げられた。

鳥インフルエンザに関する GOF 研究の問題がヒートアップする傍ら、SARS ウイルスの改変に関する研究も進んでいた。2013 年、スパイクタンパク質の受容体結合ドメインにおいて、ヒトアンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) を利用して細胞に侵入する SARS-CoV と近い関係にあるコロナウイルス (SHC014) が、キクガシラコウモリから分離されていた。そして、2015 年には、逆遺伝学的手法を用いて、マウスに適応した SARS-CoV のバックボーンにこの SHC014 のスパイクを発現させたキメラウイルスを作製し、これが SARS の受容体である ACE2 を効率的に利用してヒトの初代気道細胞で効率的に複製されることが示されたのである (Menachery, V.D., et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 21, 1508–1513, 2015)。これは、SARS の再来を起こすウイルスの存在を証明するものだと捉えられ、Nature Review Microbiology の RESEARCH HIGHLIGHTS でも「The next SARS?」として取り上げられた。一方で、これはパンデミックを引き起こす可能性のあるウイルスを実験室で作出すものであり、リスクに見合うだけの価値があるのかどうかについて、新たな議論のきっかけとなった。

これらの実験に関わり GOF 研究を進めてきた EcoHealth Alliance の Peter Daszak は、「どのような病原体を優先的に研究すべきかを示すのに役立つ」と主張し、著者の Ralph Baric (University of North

Carolina at Chapel Hill) も「今回の研究では、ヒトの受容体に取り付き、ヒトの気道細胞に効率よく感染できるなど、このウイルスが既に重要な障壁を乗り越えていることがわかった」という見解を示した。一方、Richard Ebright (Rutgers University in Piscataway, New Jersey) や Wain-Hobson らこれまで長く GOF 研究の在り方を批判してきた学者は、「*The only impact of this work is the creation, in a lab, of a new, non-natural risk,*」「この研究の唯一の影響は、実験室で新たな非自然的リスクを生み出したことだ」と、研究の意義について真っ向から反論した。

2014 年 10 月にホワイトハウスが GOF 研究に対する連邦政府による公的資金提供の休止を発表して以来、NSABB は議論を重ねてきた。そして、GOF 研究の再開に本当に正当な意義があるのかを検証するという役目を負っていた。そこで NSABB は、Gryphon Scientific 社に GOF 研究に関する完全なリスク・ベネフィット分析を依頼し、2015 年 12 月に受け取った 1,000 ページを超える分析結果 (2015 年 12 月の段階では draft、2016 年 4 月に最終版レポートが完成) をもとに、翌 2016 年 1 月に会議を招集した。しかし、クリスマス休暇を挟んだこともあり、この分析結果を解釈するには十分な時間が与えられていないとして、直ちに研究者や一般市民の同意を得ることはできないと考えた。そこで、NSABB へのフィードバックや、同年 3 月に開催される GOF 研究に関する米国アカデミーのフォーラムへの参加を呼びかけた。

幾多の議論や論考による検証を経たのち、NSABB は 2016 年 5 月に開催された会議で、ワーキンググループの提言案に若干の編集を加えて最終化することを全会一致で決議した。そして、最終的に出されたのが「A Report of the National Science Advisory Board for Biosecurity: RECOMMENDATIONS FOR THE EVALUATION AND OVERSIGHT OF PROPOSED GAIN-OF-FUNCTION RESEARCH」(2016 年 5 月) である。これが足掛け 5 年にわたって議論されてきた GOF 研究の在り方に関する一応の最終決着見解となった。その骨子は以下のとおりである。

NSABB Findings

Finding 1. There are many types of GOF studies and not all of them have the same level of risks. Only a small subset of GOF research—GOF research of concern (GOFROC)—entail risks that are potentially significant enough to warrant additional oversight.

Finding 2. The U.S. government has several policies in place for identifying and managing risks associated with life sciences research. There are several points throughout the research life cycle where, if the policies are implemented effectively, risks can be managed and oversight of GOF research of concern could be implemented.

Finding 3. Oversight policies vary in scope and applicability, and do not cover all potential GOFROC,

therefore, current oversight is not sufficient for all GOF research of concern.

Finding 4. An adaptive policy approach is a desirable way to ensure that oversight and risk mitigation measures remain commensurate with the risks associated with the research and that the benefits of the research are being fully realized.

Finding 5. There are life sciences research studies, including possibly some GOF research of concern, that should not be conducted because the potential risks associated with the study are not justified by the potential benefits. Decisions about whether specific GOFROC should be permitted will entail an assessment of the potential risks and anticipated benefits associated with the individual experiment in question. The scientific merit of a study is a central consideration during the review of proposed studies but other considerations, including legal, ethical, public health, and societal values are also important and need to be taken into account.

Finding 6. Managing risks associated with GOF research of concern, like all life sciences research, requires both federal and institutional oversight, awareness and compliance, and a commitment by all stakeholders to safety and security.

Finding 7. Funding and conducting GOF research of concern encompasses many issues that are international in nature.

GOF研究に関する認識

1. GOF研究には多くの形態があり、全てが同じレベルのリスクを有するわけではない。そのうち監督が必要な研究はごく一部である。
2. 米国政府の政策は、生命科学研究所に伴うリスクの認識や管理を有効に行える体制にある。施策が有効に実施されれば、リスクはうまく管理でき、GOF研究の監督は実施可能である。
3. 視座や効力は監督方針により異なり、現在の監督体制は全てのGOF研究の憂慮に答えているとは言えない。したがって、現在の体制がすべてのGOF研究の憂慮に十分対応できているわけではない。
4. 研究に伴うリスクに合わせて監督やリスク低減法の政策を適応させ、研究の利点は十分に実現させるやり方が望ましい。
5. 危険度が正当化できる利益を上回るGOF研究があり、このような場合には研究を実施すべきではない。研究許可に関する判断は、個々の実験毎にrisk-benefitを行い決定されるべきであり、その際、科学的な利益が審査の中心的考慮事項になるが、法的、倫理的、公衆衛生的、社会的価値など他の要素も考慮する必要がある。
6. GOF研究のリスク管理においては、他の生命科学研究所と同様、国及び施設の監督、自覚と遵守、関係者の安全安心に対する協力が不可欠である。
7. GOF研究への資金供与と研究実施には、元来多くの国際的な事象が取り巻いている。

NSABB Recommendations to the U.S. government

Recommendation 1. Research proposals involving GOF research of concern entail significant potential risks and should receive an additional, multidisciplinary review, prior to determining whether they are acceptable for funding. If funded, such projects should be subject to ongoing oversight at the federal and institutional levels. As part of this recommendation, the NSABB has proposed a conceptual approach for guiding funding decisions about GOFROC. First, the NSABB identified the attributes of GOFROC, which is research that could generate a pathogen that is: 1) highly transmissible and likely capable of wide and uncontrollable spread in human populations; and 2) highly virulent and likely to cause significant morbidity and/or mortality in humans. Next, the NSABB identified a set of principles that should guide funding decisions for GOFROC. Only research that is determined to be in line with these principles should be funded. Additional risk mitigation measures may be required for certain research studies to be deemed acceptable for funding.

Recommendation 2. An advisory body that is designed

for transparency and public engagement should be utilized as part of the U.S. government's ongoing evaluation of oversight policies for GOF research of concern.

Recommendation 3. The U.S. government should pursue an adaptive policy approach to help ensure that oversight remains commensurate with the risks associated with the GOF research of concern.

Recommendation 3.1. The U.S. government should develop a system to collect and analyze data about laboratory safety incidents, near-misses, and security breaches as well as the effectiveness of mitigation measures to inform GOF research of concern policy development over time.

Recommendation 3.2. The U.S. government should develop or facilitate the development of a system to collect and analyze data about Institutional Review Entity (IRE) challenges, decisions, and lessons learned to provide feedback to the IRE community and to inform policy development for GOF research of concern over time.

Recommendation 4. In general, oversight mechanisms for GOF research of concern should be incorporated into existing policy frameworks when possible.

Recommendation 5. The U.S. government should consider ways to ensure that all GOF research of concern conducted within the U.S. or by U.S. companies be subject to oversight, regardless of funding source.

Recommendation 6. The U.S. government should undertake broad efforts to strengthen laboratory biosafety and biosecurity and, as part of these efforts, seek to raise awareness about the specific issues associated with GOF research of concern.

Recommendation 7. The U.S. government should engage the international community in a dialogue about the oversight and responsible conduct of GOF research of concern.

提言

1. 顕著なリスクを有すると考えられるGOF研究提案に関しては、受諾の前に付加的な集学的見地からの審査を要する。もし、資金が供与される場合には、国及び施設レベルでの監督が成されなければならない。本件に関し、NSABBは研究の性質を吟味し、1)ヒトにおいて制御不可能なような高い伝播性を持つあるいは、2)ヒトに対して高い罹患率や死亡率を示すような高病原性を持つ病原体作成の研究であるかどうかの同定を行う。次いで、GOF研究資金拠出指針の理念に合致しているかを審査する。これらに合致している研究計画のみが資金供与の対象となるべきで、場合によっては、さらなるリスク低減の方策が求められる。
2. GOF研究に対する国の監督施策の評価に当たっては、透明性があるとあって公衆が関与している諮問機関を利用すべきである。
3. 国はGOF研究のリスクに見合った監督を行う必要があり、1)時事、研究室のリスク低減の有効性を評価するとともに「ヒヤリハット」事象やセキュリティ上の違反を収集・解析するシステムを構築すべきである。また、国は2)施設内審査体にフィードバックするためにその難題、意思決定、教訓などについてデータの収集・解析するシステムの構築を促進すべきである。
4. GOF研究に対する監督のメカニズムは、可能ならば、現行の施策の枠組みに取り込まれるべきである。
5. 米国政府は、米国内で行われるもしくは米国企業によるGOF研究は全て、資金供与元の如何に関わらず監督が実施されるよう考慮するべきである。
6. 米国政府は、実験室のバイオセーフティ、バイオセキュリティの強化並びにその一環としてのGOF研究に特異的事項についての意識向上策を行うべきである。
7. 米国政府は、GOF研究に関する監督と責任ある実施についての話し合いをもって国際協調を行うべきである。

NSABBの提言を受けて、ホワイトハウスのOffice of Science and Technology Policy と National Security Councilのスタッフが中心となり、検討内容に応じた政策を調整するための省庁間の取り組みに入った。そして、ようやく2017年の12月になって、米国国立衛生研究所 (NIH) は、インフルエンザウイルス、SARSウイルス、MERSウイルスを対象とした機能獲得型 (GOF) 実験について、2014年10月まで遡って資金提供の一時停止を解除することを発表した。

(6) COVID-19 を経験して感染症研究に関して分かったこと

COVID-19 パンデミックを迎えた今、我々は、GOF 研究の真の利点と欠点についてきちんと検証すべき時に来ている。2017 年の GOF 研究資金供給凍結解除から 2020 年 3 月 11 日の WHO による COVID-19 パンデミック宣言に至る間、SARS コロナウイルスを用いた GOF 研究がどのように行われ、何が成果として示されてきたのだろうか。実質的な研究実施期間が短期間であるため、一概に成果を求めるのは適切ではないかもしれないが、少なくとも流行株の予測やワクチン株の選定に有効であったとする証拠はない。勿論、科学的探究心の重要性を否定するものではないし、裾野の広い研究活動があつてこそ真に意義のある研究成果が生まれてくることも承知している。しかし、現在のところ、COVID-19 の病原体である SARS-CoV-2 の真の起源について、どのような宿主を経てヒトへの感染に至ったのかすら判明していないのである。

現在の COVID-19 の惨状を考えると、一義的に重要であるのは、早期診断に必要な技術、流行状況や変異状況を的確かつ迅速に把握する仕組み、疫学的解析や数理モデルによる感染の広がり予測、治療薬や治療法に関する技術開発、そして予防に必要な公衆衛生的対策とワクチン開発などが挙げられることは明白である。そして、これらに大きく寄与したのは、下表に示す技術やそれに関係する研究である。

COVID-19 対策に必要な項目とそれを支える技術・研究

COVID-19 に対する対策	技術・研究領域
早期診断	ゲノム情報の特定、RT-PCR、迅速抗原検査
診断法の確立	症例収集、臨床検査データの解析、パルスオキシメータ、CT による肺炎像検出
流行状況の把握	病院からの報告、保健所などの公衆衛生当局のシステム、データベース化
変異の把握	ウイルスゲノムシーケンシング、変異特異的 PCR、中和抗体の測定
疫学解析	ウイルスゲノムシーケンシング、情報の一元管理と公開 (GISAID、GenBank など)、症例の報告システム
流行予測	数理モデル、デジタルデバイスの利用 (例えば、携帯電話による人流計測)
治療薬	ゲノム創薬、Drug repositioning、抗体医薬、対症療法 (ステロイド、抗凝固療法)
治療法	酸素吸入、人工呼吸器管理、ECMO
公衆衛生的対策	都市のシャットダウン、患者隔離、リモートワーク、三密回避、マスク着用、アルコール消毒、PPE (医療従事者) など
ワクチン開発	ワクチンプラットフォームの整備、mRNA ワクチン、組換えウイルスベクターワク

チン、組換え蛋白ワクチン、旧来の方法 (不活化ワクチン、弱毒生ワクチン)

現時点から遡って言えることは、COVID-19 が蔓延する前の 2019 年 11 月頃の段階での患者の早期診断、病原体の分離・同定、局所的感染の封じ込めの重要性である。これらが迅速に行えるだけの科学的基盤を、GOF 研究は勿論、他の SARS 研究成果全てを合わせても提供できていなかったのではないかと考えられる。

一方、次世代型シーケンシングは、SARS-CoV-2 のゲノム解析に大きな威力を発揮したと考えられる。特に、原因不明肺炎患者からの分離ウイルスの同定と RT-PCR 診断法の早期確立に寄与したほか、GISAID (<https://gisaid.org/hcov19-variants/>) や米国 NCBI (National Center for Biotechnology Information) の GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>) を中心としたシーケンスデータの集積は、ウイルスゲノムの変化を可視化し、変異株の流行の様態や時間経過を的確に判断するツールとして有効に機能した。そして、海外の流行状況を自国の状況を照らし合わせながら、公衆衛生対策に反映できるという強みがある。

これに加えて、基礎的な研究として新型コロナウイルス変異の性質を解析することは、病原性の変化を理解するのに役立つものと考えられる。例えば、パンデミックの初期のある時点で、SARS-CoV-2 は D614G と呼ばれる突然変異を獲得し、それが感染性を少し高めることが明らかとなった。つまり、D614G スパイク変異は ACE2 結合親和性を高めることにより細胞内侵入効率を上昇させた (Ozono, S., et al. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nat Commun* 12, 848, 2021)。また、D614G 変異が、ウイルスの増殖適応と動物間の感染伝播の高さに寄与することも判明している (Hou, Y.J., et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science* 370, 1464-1468, 2020)。

COVID-19 が爆発的な流行をもたらした疫学的な背景として、ウイルスが感染性・伝染性を増強したり感染防御免疫から回避したりすることが考えられるが、このような点についてもゲノム解析からウイルスの性質が明らかになってきた。例えば、L452R 変異は 2021 年の 4 月から 5 月にかけてインド国内で猛威を振るい、その後世界各地に飛び火した δ 変異株に特徴的な変異である。これは、ウイルスが細胞に侵入する際に ACE2 レセプターに結合するスパイクタンパクの 452 番目のアミノ酸が L (ロイシン) から R (アルギニン) に変異したもので、この変異をきっかけに感染爆発が起き、

また宿主の免疫を潜り抜けて感染性を増加させている。この変異は、中和抗体に対しての結合性が弱くなることが知られていた (Li, Q., *et al.* The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* **182**, 1284–1294 e1289, 2020)。この研究では、100 を超える変異を予測し、それらの感染性や抗原性への影響を解析している。これらの中には、D614G や L452R など現在実際の流行に関与しているものも含まれている一方で、N501Y や E484K など主要な流行をもたらした変異株の出現予測は必ずしもできていない。

現在の COVID-19 制圧に対して、最も期待される医療対抗手段はワクチンであろう。今回特に目を見張るのが、新技術として導入された mRNA ワクチンの開発で、非常に短期間で実地臨床治療に応用された。これは、COVID-19 が出現する以前からワクチンプラットホーム技術開発の一環として研究投資が行われてきた成果であり、ゲノム情報が入手でき、そのもっとも効率の良い標的部分 (今回の SARS-CoV-2 では、そのスパイク蛋白) のシーケンスを利用することでワクチン設計が可能となる。もう一つの技術は、組換えアデノウイルスベクターワクチンで、エボラウイルス病に対するワクチン開発の成功と技術的背景は同じである。これらのワクチンが、COVID-19 アウトブレイク後わずか1年足らずで臨床研究も含めての実用に供することができたのは、ウイルスのゲノム情報さえあれば、ワクチン設計から実剤作成までのプロセスに時間を要しない点にある。また、変異ウイルスが出現しても、それに対する塩基配列設計を変更するだけで良いので、第2世代目のワクチンを迅速に準備できるという利点もある。このような新規技術は、従来型の不活化ワクチンや弱毒生ワクチンの生成に比べて、時間短縮という点で大きなアドバンテージを有している。接種実績からも分かる通り、副作用は比較的少なく効果が高いことも実証されている。

GOF 研究のリスクベネフィット解析において、利点となる目的の一つが、作成したウイルスがワクチン株選定の予測に使えるというものであった。しかしながら、「ウイルスのシーケンシング→標的部位の特定→mRNA ワクチン作成」という新規技術の登場により、実験にヒトに感染性のあるウイルスを製造してその中からワクチン株を選定するという作業は、迅速性、作成効率、実用性の点で大きく劣ることが明確になった。

新薬開発においては、薬剤効果のスクリーニング、薬効メカニズムの解析、副作用の検定などにおいて、実際のウイルスを使用する必要がある。これに対して、GOF 研究に於いては、作成したウイルスをアウトブレイクに先んじて薬剤開発に使用できるとの考えもある。しかし、薬剤を実際に人に投与する際には、流行株を特定してそれに対する薬効を確認したのちに、臨床研究により実際に効力があるのか、ま

た副作用が起きないのか調べなければならない。この中で、最も時間を要するのは臨床研究の段階であり、また、実際に治療薬として多くの人に用いることができるかどうかを担保するのもこの臨床研究の結果を待たなければならない。したがって、GOF 研究において、ウイルスのヒトへの感染性を予測し、それに対してどのような薬剤が治療薬として使える可能性があるのかを事前警戒的に調べる目的は良いが、飽くまでもそれは実用の前段階に留まるということを経験する必要がある。加えて、GOF 研究において、作成したウイルスに対する薬効を認めても、実際に流行を起こすウイルスに対して効果があるかどうかは必ずしも保証の限りではないのである。抗体医薬に関しては特にこの点は大きい。

以上を総合すると、SARS ウイルスの GOF 研究は、その研究期間の短さ故に必ずしも多くの成果が得られていない点を差し引いても、SARS 以外のキクガシラコウモリ由来のコロナウイルスがヒトに感染する可能性を示したことが最大の功績であり、これはヒト ACE2 とウイルスのスパイクタンパクの結合性から予測可能な範囲の仮説であると考えられた。また、ワクチン株の選定や流行株の予測には至っておらず、この点でも敢えて自然界に存在しないウイルスを人為的に作成することの正当性があるのかは疑問点として残された。

(7) 今後の感染症研究ガバナンスの在り方

改めて GOF 研究に求められるのは、研究の実施状況や研究の過程で出てきた諸種の問題点に関する情報公開と透明性の確保である。また、それを下支えするガバナンスの仕組みが必要となる。安全で公衆衛生に資する研究を推し進めるというのであれば、研究開発に由来するリスクや懸念事項は実験項目ごとに予め洗い出し、それに対しての対策を明示した上で進めるべきである。また、実験の途上で新たに発生した問題に対しても迅速に対応できるシステム作りが重要である。問題となるのは都合の悪い事態が発生した際の情報の非公開や隠蔽である。研究者個人個人のデュアルユース問題に対する認識の向上や行動規範に対する真の理解と実践が重要であることは言うまでもないが、不都合な事実が発生する度に研究者個人のみが処罰されたり強く非難されたりするのはなく、研究施設全体として安全で公正な研究を推進する体制づくりとそれに向けた支援の確立が重要である。

したがって、これを具体的な個々の研究レベルに落とし込んだ場合、各研究施設における倫理委員会 (IEC: Institutional Ethics Committee) の役割は、何を基準に GOF 研究を許可するのか、その在り方を明示すべきであるということになる。特に、リスクベネフィット解析におけるベネフィットの明示並びにリスク回避の点に関しては、明確な説明が求められる。その際のベネフィットの内容については、

研究立案者本人のみならず、関連の専門分野の研究者の付帯的意見が重要となるほか、リスクに関する懸念事項については専門家の観点のみならず、不安解消のためにも一般市民の意見を取り入れるべきである。

COVID-19 パンデミック下の状況、生物学的脅威に対する効果的なグローバル対応が必要であるとして、2020年10月にG7専門家による会合「G7 Experts' Meeting on Strengthening Laboratory Biorisk Management」が開かれた。そこでは、高度封じ込め研究施設におけるバイオセーフティおよびバイオリスク管理の在り方などを含め、感染症研究に関する包括的な議論が成された。その結論として、2つの課題「実験室におけるバイオリスク管理の実施および手順に関するエビデンスベースの向上」並びに「実験室におけるバイオリスク管理の実施および手順の透明性の向上」に対する11項目にわたる提言がなされた（下記）。

G7専門家による会合からの提言

課題 1：実験室におけるバイオリスク管理の実施および手順に関するエビデンスベースの向上

1. 研究アジェンダを策定するための国際専門家ワークショップ
2. エビデンスに基づいた実験室でのバイオリスク管理に関する国際ワーキンググループを継続して開催
3. グローバル・パートナーシップ・プロジェクトで取り組むべき研究アジェンダ・プロジェクト
4. エビデンスに基づく実験室のバイオリスク管理に関するフォーラムを主催するグループ
5. バイオリスクの応用研究テーマを取り入れる研究会

課題 2：実験室におけるバイオリスク管理の実施および手順の透明性の向上

6. バイオセーフティに関する国際的なガイドラインの遵守・調和
7. BSL4実験室の監督を含む生物兵器禁止条約での信頼醸成措置
8. ベストプラクティスと教訓を交換するための封じ込め実験室
9. 実験室のバイオリスク管理のための教訓、計画、適切な情報の交換
10. ベストプラクティスを開発・普及させるための関連団体
11. バイオリスクマネジメント研修の経験を大学や専門家グループで共有する

D. 考察

以上の研究結果からも分かるとおり、効果的で安全な公衆衛生に資する感染症研究を進めていく上で大切なのは、「何が問題なのか」を討論する機会の

提供、研究の在り方や安全性そして研究倫理についてきちんとした姿勢で向き合うこと、並びに、これらの情報の周知・共有に集約される。そして、これらに加えて忘れてはならないことは、感染症研究に明るい専門家を中心としたすべてのステークホルダーが継続的に関わり続けていくことの重要性である。

科学に対する市民の信頼は、科学研究を続けていく上で重要な要素であり、透明性、コミュニケーション、アウトリーチ、実験室起因の感染症サーベイランス、公衆衛生上のパートナーシップ、そして制度化された倫理観が必要とされる。ここで改めてGOF研究を見直したとき、パンデミックに対して迅速に対応できた研究項目とは何であったのかをきちんと検証することの重要性は論を待たないし、本論考の主題こそそこにある。今我々の置かれた環境を見る限りにおいては、ウイルスゲノム情報の取得、ワクチン戦略への応用、そして迅速な公衆衛生施策が感染拡大の解決に最も重要かつGOF研究とは視点の異なるものであったと考えられる。

感染症研究領域における生命科学技術は日進月歩であり、研究すべき課題や社会の要請もまた、状況に応じて移り行く性質のものである。一時点の判断が正しいとは限らない。また、一定の規制やルールが全ての場合に適用できるわけではない。GOF研究に対しても、このことを良く理解した上で、継続的に審議していくことこそ求められるのである。

E. 結論

DURCが問題となる先進生命科学技術並びにそれに関係する感染症研究に関しては、過去の経緯をよく踏まえた上で、科学者教育並びに研究のガバナンスを進めていく必要がある。COVID-19を経験した後の感染症研究に求められるのは、社会の十分な理解を得て安全かつ意義ある研究を進めることであり、その点においても特にePPPを作り出すGOF研究に対するガバナンスの在り方は重要である。また、感染症に国境はないことから国際協力や世界的なコンセンサス形成も重要な視点である。そのような見地から我々は、米国のNSABB（National Science Advisory Board for Biosecurity）に対してパブリックコメントの送付も行い、会議の議論に反映されている（https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/Written-Public-Comments-to-the-NSABB-1.27.23_508.pdf）。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
(原著)
1. Shinomiya N, Minari J, Yoshizawa G, Dando M, Shang L. Reconsidering the need for gain-of-function research on enhanced potential pandemic pathogens in the post-COVID-19 era.

Front Bioeng Biotechnol. 2022 Aug 26;10:966586. doi: 10.3389/fbioe.2022.966586.

(図書)

1. 四ノ宮成祥. 第2章 合成生物学によるウイルス作成とデュアルユース問題. 「合成生物学は社会に何をもたらすか」(島菌進/四ノ宮成祥 編著、木賀大介/須田桃子/原山優子 著) 全182ページ、2022年5月6日出版.
2. 四ノ宮成祥. 第5章 先端生命科学研究－微生物学研究と生物兵器開発の境界. pp.137-166「軍事研究を哲学する 科学技術とデュアルユース」(出口康夫、大庭弘継 編) 昭和堂、2022年8月15日出版.

(その他)

1. Shinomiya N, Minari J, Yoshizawa G, Whitby S, Shang L and Dando M. Proposals for future governance of GOF research of the kind that creates ePPPs. Public comments for the coming NSABB meeting, January 24, 2023. <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2023/01/Written-Public-Comments-to-the-NSABB-1.27.23.pdf>

2. 学会発表

(講演・シンポジウム)

1. Shinomiya N. Advances in life sciences and the risk of pandemics. MAAP-PAS-ANSO Hybrid Workshop "Ecosystem Restoration: On e-Health and Pandemics" Technical Session, Pakistan, June 05, 2022 (Online).
2. Shinomiya N. DURC education for research

scientists -Activities in Japan. Biological Weapons Convention-. 9th Review Conference Side Event: *National Biosecurity Education Programmes for Life Scientists on "Dual-Use": Lessons from the Experience of Ukraine and Japan 2010-2022*, Palais des Nations, Geneva, Switzerland. December 2, 2022.

3. 三成寿作、四ノ宮成祥 (オーガナイザー) . 公募シンポジウム「生命科学と感染症との接合及びそのガバナンスに関する検討」, 第34回日本生命倫理学会年次大会. November 19-20, 2022 (Online).
4. 四ノ宮成祥. 先進生命科学技術としての遺伝子ドライブとデュアルユース問題. 2022年度科学技術社会論学会総会・年次学術大会. A-1-1 【OS】遺伝子ドライブを巡る ELSI と DURC, 東京工業大学・大岡山キャンパス, 東京. November 26, 2022.
5. Shinomiya N. G7GP March 9, 2023 (Video presentation).
6. 四ノ宮成祥. 生命工学を利用した病原微生物作製の問題点. 第8回デザイン生命工学研究会学術集会. ELSI特別シンポジウム (東京大学大学院農学生命科学研究科ライフサイエンス室共催), 東京大学 弥生キャンパス弥生講堂 一条ホール, 東京. March 10, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし