

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

2022年度～2023年 総合研究報告書

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 センター長
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 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 櫻木 小百合 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。

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。

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动向も注視し、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、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。デング熱の発生はバングラディッシュ、ペルー、台湾、チャドでもアウトブレイクが確認された。中でもエムボックスに関しては、体制整備が完全ではない可能性がある。そこで、エムボックスに関し、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ることとした。その結果、現状で準備されている感染研法を用いることで10 copy/反応レベルで検出可能であることが示された。

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。

PCR 検査キットの性能調査

感染症安全対策体制整備事業において作製されたエムボックスウイルス 3 株 (JPN/2022_YK006, Liberia, Zr599)由来の不活化ウイルス国内参照品(核酸量既知)を用いて、国立感染症研究所「病原体検出マニュアル M 痘ウイルス」に従い primer 及び probe を準備し、スタンダード DNA を用いて real-time PCR による核酸検出法を立ち上げた。

参照品を用いて、国内で販売されている 5 つのエムボックス検出キットについて性能評価を実施した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

2022 年度-2023 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 月にイギリスでエムボックスが発生した。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、イギリスでの警戒レベルを 3 に引き上げた。人から人へ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。2023 年には

ポーランドや韓国で猫に H5N1 の感染事例が報告され、餌に含まれていた H5N1 感染鳥の影響と考えられている。2024 年にはカンボジアやベトナムで HPAI H5N1 の人への感染・死亡例が報告されたが、ヒトヒト感染は生じていなかった。

2023 年 2 月に赤道ギニアでマールブルグ病が発生した。最終的に 17 例の感染、12 例の死亡が報告され、5 月末に終息したが、タンザニアなどのへの感染が拡大した。2023 年 8 月には北マケドニアでクリミアコンゴ出血熱の患者が発生し、医療従事者への感染も報告された。

デング熱に関しては世界的な流行が認められ、バングラディッシュ、ペルー、台湾、チャドでもアウトブレイクが確認された。特に、アメリカ大陸でもアウトブレイクが確認された。

9 月にはインドのケララ州でニパウイルスのアウトブレイクが確認され、感染確定した 6 名のうち、2 名が死亡した。最初の 1 例目の感染源は不明だが、残り 5 名は家族や医療従事者など、1 例目の接触者である。

2023 年度末より、中国で未知の病原体による未診断肺炎が流行した。同時期、米国でも小児の肺炎が流行した。また欧州では引き続き、麻疹のアウトブレイクが続いている。

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。

2023 年 6 月に、2022 年初夏に茨城県内で亡くなられた方がオズウイルス感染による

ものだったことが報告された。日本国内では 2018 年にタカサゴキララマダニより分離されており、千葉県や岐阜県、三重県などの野生動物から抗 OZV 抗体が検出されていた。また、山口県の狩猟者の血清を用いた検査でも 24 名中 2 名の方が抗体を保有していたが、OZV 感染による死亡例は初めてであり、今後の注意が必要である。

5 月に名称変更したエムポックス (旧サル痘) に関しては、12 月に本邦初となる死亡例が発生したが、感染者数は減少傾向にある。

病原体ごとの情報収集結果とアセスメント エムポックス

2022 年 5 月以降、欧米を中心に発生し、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 月に東京でエムポックス患者が初確認されて以後、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、2023 年 1 月より関東近郊でエムポックス患者が急増し、最終的に 2024 年 5 月 17 日現在、日本国内では 246 例となっている。また、2023 年 12 月には初の死亡例が発生している。

世界的には 2023 年 12 月 22 日付の WHO の report では、171 例の死亡例を含む、92,783 例が 116 カ国から報告されている。2023 年 5 月に WHO は PHEIC を終了したが、アジアでの増加が報告され、2023 年 8 月ではタイにおいて大規模な流行が発生し、8 月 31 日時点で 316 例の感染者、1 例の死亡例が報告されている。主に 10 代が多いのも特徴である。

輸血に関するリスク評価

Mpox 感染者において血中 Mpox DNA の検出事例は多数報告されているが、ウイルス分離の報告なく、また現在までに輸血による感染事例の報告はない。欧米では Mpox の感染者が増加した時期のプール血漿を用いた検証がされ、米国 (4636 検体及び HIV 感染者 465 検体)、英国(10896 人で構成される 454 個の 24 人ミニプール)ともに、すべて陰性であり、無症候者による献血はなかったと考えられており (Transfusion. 2023; 63: 690-695, Transfusion. 2023; 63: 1797-1802.), 輸血による感染リスクは低いと考えられている。

日本においては、献血の際に過去 6 ヶ月以内の新規パートナーや男性同士の性交渉をされている方の献血をお断りしていることもあり、現状で無症候の方が献血されることは考えにくい。本邦でも 2022 年 7 月 29 日付 薬生発 0729 第 1 号でのエムボックス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言える。

2024 年 3 月の Emerg Infect Dis 誌に、Mpox 発症前のドナー血液から MPXV DNA が検出され、ドナー由来の血小板製剤を輸血されたレシピエント (11 歳、女兒、デング感染治療中)からは輸血後 1 ヶ月間、MPXV DNA は検出されず、発症もしなかったという報告がされた (Emerg Infect Dis. 2024; 30: 603-605.)。診断した医師から Thai の保健当局に報告があり、そこから血液センターに連携され、赤血球製剤等の回収がなされ、4 人プールによる血小板輸血のみにとどまった事例といえる。

この報告からも、輸血による感染リスクは低いことが再度、確認されたが、無症候の

感染者から献血された場合、輸血される可能性があることが確認された。本邦においても、診断時に献血の有無を確認するなどし、必要に応じ日本赤十字社と連携が行えるのか、再確認する必要はあると考える。

Mpox PCR 検査キットの性能調査

感染症安全対策体制整備事業で作成された Mpox 参照品を用い、現行の核酸検査法の性能調査を行った。その結果、感染研法により、10 copies/assay 程度の感度で測定ができていたことがわかった。続いて、市販されているキットに関し、検証を行った。その結果、いずれのキットも感染研法と同等以上を有していることが明らかとなった。

D. 考察

2023 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。特にエムボックス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、またタイでの献血血液への混入事例からも、引き続き、注視が必要である。しかし、標準品の作成や検査法の確定により、国内発生時に対応できる状況ができつつあると言える。

リアルタイム PCR の検出感度について現状の感度でも大きな問題はなく、新たな Primer/Probe の構築を検討する必要性は低いと考えられる。より高感度な検出を行うためには、1 アッセイあたりにアプライできる核酸量を増やすことの方が重要であると考えられる。

E. 結論

2023 年度は SARS-CoV-2 が 5 類感染症に

移行した中で、様々な感染症が流行した。エムボックスに関し、情報分析を行い、輸血リスク評価を行い、エムボックスが輸血によって感染するリスクは極めて低いことが推測された。一方で、タイでの事例等からも無症候の感染者は確実にいるので、献血後に陽性診断された際に、献血の有無の確認と、厚生労働省や日本赤十字社と連携が可能なか、再確認する必要があると考えられた。

また、検出系に関しては臨床分離株等より作成された標準品を用い、検証を行い、検出感度、特異度に問題がないことが確認された。引き続き、臨床分離株等のゲノム情報を確認し、問題がないか注視する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, **Mizukami T**, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. *Biologicals*. 2024; 85: 101754.
- 2) 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.S

aturation time of exposure interval for cross-neutralization response to SARS-CoV-2: Implications for vaccine dose interval. *iScience*. 26(5):106694

- 3) Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, **Nojima K**, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. *Glob Health Med*. 2023; 5: 5-14.
- 4) Zhuo SH, Noda N, Hioki K, Jin S, Hayashi T, Hiraga K, Momose H, Li WH, Zhao L, **Mizukami T**, Ishii KJ, Li YM, Uesugi M. Identification of a Self-Assembling Small-Molecule Cancer Vaccine Adjuvant with an Improved Toxicity Profile. *J Med Chem*. 2023; 66:13266-13279.
- 5) Matsuoka S, Facchini R, Luis TC, Carrelha J, Woll PS, **Mizukami T**, Wu B, Boukarabila H, Buono M, Norfo R, Arai F, Suda T, Mead AJ, Nerlov C, Jacobsen SEW. Loss of endothelial membrane KIT ligand affects systemic KIT ligand levels but not bone marrow hematopoietic stem cells. *Blood*. 2023

- Nov 9;142(19):1622-1632.
- 6) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata 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.
- 7) 平賀 孔, 関 洋平, 野島 清子, 吉原 愛雄, 水上拓郎. mRNA ワクチン等の次世代生物学的製剤の新規安全性評価法の開発. 細胞 (1346-7557)55 巻 11 号 Page930-934(2023.10)
- 8) Sasaki E, Furuhata 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.
- 9) 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.
- 10) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Aina 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.
- 11) 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、抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる感染予防法の開発, 第 27 回 神経感染症学会 教育講演 2023 年 11 月 13-14 日
2. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Yuiko Kubota, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting:

Retroviruses, May 22 - 27, 2023

3. 平賀 孔、手塚 健太、永田 幸、高 起良、中村 仁美、相良 康子、蕎麦田 理英子、佐竹 正博、谷生 道一、三浦 清徳、水上 拓郎、浜口 功、倉光 球. Digital PCR を用いた HTLV-1 プロウイルス欠失の簡易検出法の開発. 第 9 回日本 HTLV-1 学会, 2023 年 11 月 10-12 日 京都
4. 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, 今井 恵子, 高橋 宜聖, 前田 健, 鈴木 忠樹, 吉原 愛雄, 濱口 功. 武漢型、BA.1 及び BA.4-5 対応型 SARS-CoV-2 mRNA ワクチンブースター接種によるオミクロン変異株に対する有効性及び安全性に関する研究. 日本ワクチン学会, 2023 年 10 月 21 日-22 日 静岡
5. 関 洋平, 野島 清子, 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, 水上 拓郎, 吉原 愛雄, 濱口 功. 武漢型及びオミクロン対応型 2 価ワクチンブースター接種(4 回目)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 70 回 日本ウイルス学会, 2023 年 9 月 26 日-28 日、宮城県仙台市
6. 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
7. 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
8. Maureen Kidiga, Megumi Murata, Poonam Grover, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Ayaka Washizaki, Yohei Seki, Mayumi Morimoto, Yakayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Madoka Kuramitsu, Jun-ichiro 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
9. 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
10. 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
11. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hiroataka 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
 12. 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。
 13. 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
 14. 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。