

REBINDシンポジウム

第2回

NIID-NCGM共同Webセミナー

～新興・再興感染症制圧に向けての取り組み～

日時 2022年6月1日 水 13:00-15:00

形式 WEB開催

共催： 国立国際医療研究センター、国立感染症研究所

プログラム

司会：杉浦 亘 センター長（国立国際医療研究センター 臨床研究センター）

開会のご挨拶 13:00-13:15

福島 靖正 医務技監（厚生労働省）

脇田 隆字 所長（国立感染症研究所）

國土 典宏 理事長（国立国際医療研究センター）

ご講演（各講演20分／質疑応答5分） 13:15-14:55

1. REBINDの紹介・概要

泉 和生 部長（国立国際医療研究センター 研究資源部）

2. REBINDにおけるバイオリスク管理

花木 賢一 部長（国立感染症研究所 安全実験管理部）

3. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する

疫学調査等から得られた成果から

田中 純子 教授（広島大学 理事・副学長、大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学）

4. 新型コロナウイルスの進化

佐藤 佳 教授（東京大学医科学研究所）

閉会のご挨拶 14:55-15:00

杉山 温人 病院長（国立国際医療研究センター病院）

講演1

REBINDの紹介・概要

泉 和生

国立国際医療研究センター 研究資源部 部長

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界各地で急速に感染が拡大してパンデミックに至り、その病原体ウイルスSARS-CoV-2は変異を繰り返しながら世界的な感染拡大と収束を繰り返している。これまで、世界各国はCOVID-19に対して、集中的な研究・開発・感染対策と医療体制変更を行って対応し、感染状況の把握体制・診断体制・医療実施体制の構築及び整備、病態解明研究、ワクチン・治療薬・検査キットの開発、診療ガイドラインの整備・更新が進んできた。

これらを進めるに当たっては、感染状況・診療状況を把握し、研究・開発を促進するための情報収集と生体試料の収集が重要である。これまで我が国ではその体制が整っておらず、今後の新興再興感染症の発生時に迅速に対応するためには、バイオバンクやデータセンターを統合した感染症研究・開発インフラを整備し、臨床情報や生体試料を研究・開発に迅速かつスムーズに活用できるようにすることが必要である。そのため、厚生労働省は、COVID-19を含む新興・再興感染症一般を対象として、診療情報と生体試料を収集し、研究・開発に利活用できるナショナル・リポジトリ（REBIND）を構築することを決定し、2021年度に開始した。REBINDは国立国際医療研究センターと国立感染症研究所が中心となって運営され、国内のアカデミアからも東北メディカル・メガバンク機構、東京大学医科学研究所、東京大学医学部附属病院から運営の協力を得つつ、国内の感染症診療機関が診療情報と生体試料の収集に参加している。REBINDが収集した診療情報と生体試料は、国内の研究者・企業等が利活用でき、これによって、我が国の新興・再興感染症の研究・開発の促進が期待される。

本講演では、REBINDの現状をご紹介します。

第2回NIID-NCGM共同Webセミナー ～新興・再興感染症制圧に向けての取り組み～

2022年 6月 1日

REBIND
REPOSITORY OF DATA AND BIOSPECIMEN OF INFECTIOUS DISEASE

REBINDのご紹介

国立国際医療研究センター 臨床研究センター 研究資源部
泉 和生

1

新型コロナウイルス感染症の克服及び今後新たに発生する感染症対策のための基盤整備事業

■実施の目的
新型コロナウイルス感染症を克服するとともに、今後新たに発生する感染症に対し根拠のある対策を迅速に実施するために、臨床情報・検体等を迅速に収集し、疾患の重症度や感染力等を評価する等、診断に資する情報を把握するとともに、検査方法や治療薬・ワクチン等研究開発の基盤となる仕組みの整備を行う。

■事業の概要
協力医療機関から、臨床情報・検体等、厚生労働省が所管する国立感染症研究所と国立国際医療研究センターにおいて集約し、臨床情報と病原体の情報を解析できる体制を整える。

(実施のスキーム)

■効果・成果
・感染症の臨床像について医療機関へ情報提供
・感染症の重症化因子の特定(患者高性・ヒトゲノムの感受性遺伝子の同定等)
・新しい検査手法、治療、ワクチンの開発

2

新興・再興感染症の研究開発の促進

新興・再興感染症の研究開発基盤

新興・再興感染症全般を対象 (当方はCOVID-19)

臨床情報・検体の迅速な収集・利活用

国内の第三者が利活用可能

企業開発に利活用可能

ヒトゲノムデータを利活用可能

成果は利活用に帰属

運営側は研究・開発での利活用を行わない

ただし、次の場合を除く：
①政策目的・収集データの概要を示すための集計・統計学的処理等
②検査管理等、運営に必要なデータを得る場合
③国が感染症対策等のために指示した場合

3

事業概要

【名称】新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ
REBIND: Repository of Data and Biospecimen of Infectious Disease

【目的】新興・再興感染症について、病態解明の研究ならびに予防法・診断法・治療法の開発等を進めるための基盤 (ナショナル・リポジトリ) を構築することを目的とする。

【対象】新興・再興感染症の患者等 (当方はCOVID-19患者)

【規模】当方はCOVID-19患者1万人が目標

【期間】継続予定

【体制】実施機関：国立国際医療研究センター、国立感染症研究所
再委託機関：東北メディカル・メガバンク機構、東京大学医学部附属病院
研究協力機関：国内の感染症診療医療機関

【実施内容】国内の参加医療機関から対象者の診療情報及び検体を収集・保管するとともに、ヒト及び病原体ゲノムのシーケンスを行い、これらを研究・開発に提供する。

【ウェブサイトURL】 <https://rebind.ncgm.go.jp>

4

REBINDの実施体制

国立国際医療研究センター

- プロジェクトマネジメント
- データ集計
- 運営管理、利活用審査委員会
- 臨床情報収集 (EDC)
- 臨床情報システムからの電子情報収集 (レセプト情報、電子カルテ情報)
- ヒトゲノム解析
- 生体試料保管
- 生体試料・臨床情報の統合管理

国立感染症研究所

- 病原体ゲノム解析
- 病原体分離
- 病原体情報の統合管理

東北メディカル・メガバンク

- ショークケースの構築、管理
- 統合DBの構築、管理

東京大学

- 医療情報システムからの電子情報収集 (レセプト情報、電子カルテ情報)
- 臨床情報連携実施
- ヒトゲノム解析
- バイオバンク・ジャパン (BBJ)
- 生体試料の保管 (長期保存)

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法)

第五十六条の三十九 3 厚生労働大臣は、第一項に規定する調査及び研究並びに前項の規定による当該調査及び研究の成果の提供に係る事業を国立国際医療研究センターその他の機関に委託することができる。

生体試料・臨床情報の収集
新型コロナウイルス感染症に対応している全国の医療施設から収集

利活用
・ 研究開発の推進
・ 研究者・企業による利活用

新興・再興感染症のデータ及び生体試料を組織的かつ迅速に収集し、治療法開発や病態解明などの研究に利活用する
・ ヒト及び病原体の全ゲノムデータも整備

5

取扱う情報と検体/試料

当方はCOVID-19の入院患者が対象

【収集する情報】
・ 属性等基本情報
・ ベースラインの情報
・ 診療の経過情報 (検査結果、治療内容、転院、等) 等
・ レセプト情報等、医療機関のシステムからの情報 (2021年度は少数の医療機関で実施。)

【収集する検体】
・ 血液
・ 鼻咽頭ぬぐい液
・ 唾液
・ 組織、その他 (手拭、手印等で検体が得られ、採取可能な場合、発汗拭紙類、消化管粘膜、唾液、等)

【利活用できる情報】 (指定する場所で利活用)
・ 収集した情報 (個人を識別できる情報を除く)
・ ヒト全ゲノムデータ
・ 病原体全ゲノムデータ

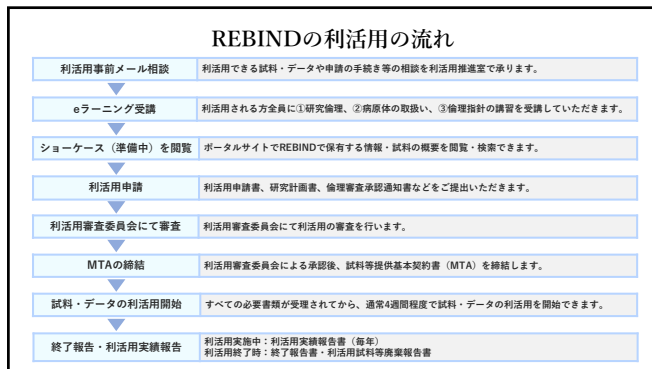
【利活用できる試料】
・ 血液
・ DNA
・ PBMC
・ 鼻咽頭ぬぐい液
・ 唾液
・ 尿
・ 組織、その他
・ 病原体株

調査取得内容
●企業を含む第三者の利活用
●ヒト全ゲノム解析
●病原体全ゲノム解析

他研究からの情報・試料は、同意が得られている範囲内での利活用を行う

※その他、他研究で収集した情報・試料で、REBINDに移譲する手続きが整ったものは受け入れる。

6



7

利活用申請書

The form is titled "REBIND 利活用申請書 (試料・データ)". It contains several sections:

- 申請者情報 (Applicant Information):** Name, affiliation, address, phone, and email.
- 研究計画 (Research Plan):** Title, purpose, and a detailed description of the study.
- 倫理審査 (Ethics Review):** A section for ethics approval, including a table for identifying and managing risks.
- 添付資料 (Attachments):** A list of required documents such as the ethics approval certificate, research plan, and informed consent forms.

添付資料

- 倫理審査委員会承認通知書
- 研究計画書
- 同意説明文書
- 情報公開文書
- 誓約書
- 病原体等分与申請書
(病原体等の利活用申請の場合)

8

講演2

REBINDにおけるバイオリスク管理

花木 賢一

国立感染症研究所 安全実験管理部 部長

REBINDは新興・再興感染症に対して、病態解明の研究や予防法・診断法・治療法の開発等を進めるための基盤として構築したナショナル・リポジトリである。本事業の中では、研究共同機関・研究協力機関から国立国際医療研究センター（NCGM）への感染性材料の輸送、国立感染症研究所（NIID）での病原体の分離と保管、NIIDから利活用者への病原体分与のための輸送が行われる。何れの過程においても、感染性材料・病原体を取り扱うことからバイオリスク管理が求められる。「バイオリスク」とは、バイオセーフティ及びバイオセキュリティ上の有害事象が起こる可能性や機会のことである。そこで、本事業に参画するNCGM、NIID、研究共同機関・研究協力機関の病原体等取扱者に対しては、病原体等取扱いに関する講習（eラーニング）を行っている。本講演では、本事業に関わるバイオリスク管理について講習内容を抜粋して紹介する。

第2回 NIID-NCGM共同Webセミナー
—新興・再興感染症制圧に向けた取り組み—

REBINDにおけるバイオリスク管理

国立感染症研究所
安全実験管理部
花木 賢一

用語の説明

用語	定義
バイオリスク Biorisk	バイオセーフティ及びバイオセキュリティ上、有害事象が起こる可能性や機会
バイオセーフティ Biosafety	病原体や毒素からヒトや環境を守る
バイオセキュリティ Biosecurity	悪意のある者から病原体や毒素等を守る
バイオハザード Biohazard	生物によって引き起こされる災害

病原体等取扱者講習
(REBIND事業参加コース)

項目	ページ
1 はじめに	3
2 バイオリスク管理と注意すべき点	4
3 感染症法に基づく病原体安全管理規程及び規則等とその実際	16
4 感染症法に基づく病原体等の使用・保管、および施設基準の条件	25
5 病原体等の安全な取扱いの基本	29
6 安全キャビネットの使用方法	33
7 臨床検体、及び病原体等の輸送について	39
8 病原体等の消毒・不活化について 理解度テスト (10問)	67

受講者数：160名 (2022.5.20時点)
(内訳) NCGM：55名、外部機関：44名、NIID (ポータルサイト移行者)：61名

バイオリスク管理の関わる分野

- ① 病原体の研究・検査 → - REBIND事業 -
 - ② 感染症対策
 - ③ 院内感染対策
 - ④ 医薬品開発
 - ⑤ 遺伝子操作
 - ⑥ 動物実験
 - ⑦ バイオテロ対策 = バイオセキュリティ
 - ⑧ その他、公衆衛生関係
- ❖ 検体・生体試料の保管
 - ❖ 検体・生体試料の輸送
 - ❖ 病原体分離
 - ❖ 病原体輸送 (分与)

バイオリスクの除去・低減対策

バイオセーフティ (Biosafety)

- ❖ 作業員自身が感染しない
 - ❖ 関係者に感染させない
 - ❖ 環境中に病原体を出さない
- (1) 起こりうる災害を予測分析し、
 - (2) 情報を交換と共有し、
 - (3) 必要なハード面の対策を講じ、
 - (4) ソフト面でのルールを策定し、
 - (5) 万一のミスや事故に対する対策を講じ、
 - (6) 実験者等の教育訓練を行うこと。

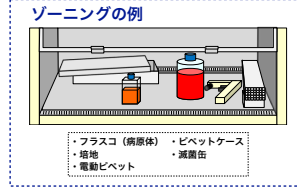
バイオリスクの除去・低減対策

バイオセーフティ (Biosafety)

1. 感染の過程の理解
 2. 病原体封じ込めの基本
 3. 危険性の認識と評価
 4. 封じ込めレベルの認定
 5. バイオセーフティ技術の教育と訓練
 6. 安全管理体制の整備
- (1) 起こりうる災害を予測分析し、
 - (2) 情報を交換と共有し、
 - (3) 必要なハード面の対策を講じ、
 - (4) ソフト面でのルールを策定し、
 - (5) 万一のミスや事故に対する対策を講じ、
 - (6) 実験者等の教育訓練を行うこと。

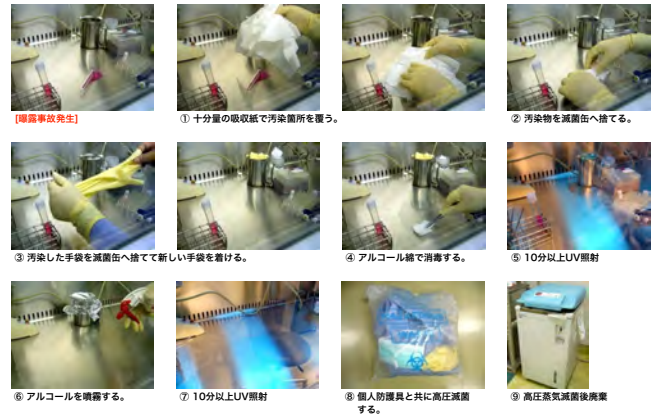
安全キャビネットの使用方法

1. 事前性能評価 (UVランプ)
2. 作業台事前消毒
3. 事前運転 (5分以上)
4. 事前性能評価 (気流チェック)
5. **ゾーニング**、器材配置
6. 作業
7. 作業終了、廃棄物処理
8. 消毒
9. 終了運転 (15分以上)



病原体漏出・飛散時の処置方法

- 安全キャビネット内：大量曝露 -



実験終了時の注意事項

- 感染性廃棄物は、高圧蒸気滅菌、薬剤消毒後、廃棄物は規則に従って廃棄する。
- 器具は薬剤消毒、UV照射等をした後、整理整頓を行って保管する。
- 使用した機器は、アルコール等により消毒する。
- 作業終了時毎に実験台表面を適切な消毒剤を含んだペーパータオル等で清拭する。

実験室退出時の注意事項

- 必ず実験衣、実験室専用履物を脱ぐ。
- 実験衣のまま実験室を出てはならない。
- 実験衣は実験室専用とし、消毒あるいは高圧滅菌後に洗濯を行う。
- 必ず手指の消毒を行う (速乾性擦式消毒剤)。
- 必ず手洗いをする。

病原体等曝露の際の基本的応急措置

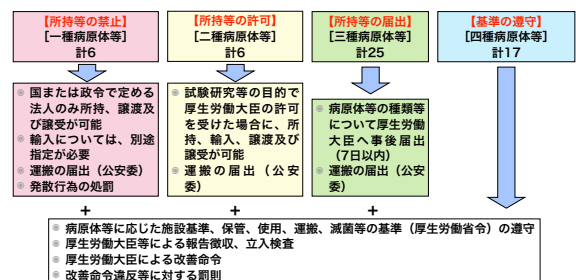
1. 病原体等を安全な場所に置く。
2. できるだけ速やかに大量の流水等で曝露部位を洗浄する。

病原体曝露状況	一般的応急措置
針刺しやケガ	血液を絞り出し、流水で洗浄し、傷口を消毒
皮膚汚染	皮膚は流水洗浄と消毒
目	流水あるいは滅菌生食水のボトルで洗浄
鼻	うがい、鼻腔の洗浄 (流しに備付けの滅菌生食水ボトル)
口	うがい

- ・エンベロープを有するウイルスやほとんどの細菌に対しては、傷口、汚染部位を大量の流水によって洗浄および**消毒薬による消毒**で対応する。
- ・傷口がある場合、感染性の強い病原体等については洗浄時に石鹸、消毒薬を用いる。
- ・吸入やエアロゾル、飲食等については、基本的うがいおよび鼻腔洗浄で対応するが、病院受診を必要とすることもある。
- ・各病原体等については**病原体別の応急措置を策定**し、それに従う。

感染症法に基づく特定病原体等の管理規制

生物テロに使用されるおそれのある病原体等であって、国民の生命及び健康に影響を与えるおそれのある感染症の病原体等の管理の強化のため、一種病原体等から四種病原体等までを特定。



一種～四種病原体の分類の考え方

分類	一種病原体等	二種病原体等	三種病原体等	四種病原体等
規制	所持等の禁止	所持等の許可	所持等の届出	基準の遵守
分類の考え方	<ul style="list-style-type: none"> 現在、我が国に存在していないもので、治療法が確立していないため、国民の生命に極めて重大な影響を与える病原体。 国際的にも規制する必要が高いとされ、BSL4での取り扱いが必要。 原則、所持・輸入等を禁止するが、国又は政令で定める法人で厚生労働大臣が指定したものが、公益上必要な試験研究を行う場合に例外的に所持等を認める病原体等。 	<ul style="list-style-type: none"> 一種病原体等ほどの病原性は強くないが、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるもの。 近年テロに実際に使用された病原体等が含まれる。 許可制により、検査・治療・試験研究の目的の所持・輸入を認めるもの。 	<ul style="list-style-type: none"> 二種病原体等ほどの病原性はない（死亡率は低い）が死亡しないわけではない。）が、場合により国民の生命・健康に影響を与えるため、人為的な感染症の発生を防止するため、保管等の基準の遵守を行う必要がある病原体等（我が国の衛生水準では、通常は死亡に至ることは考えられない病原体）。 所持者が使用、保管等の基準を遵守する必要がある病原体等。 	<ul style="list-style-type: none"> A型インフルエンザウイルスなど、病原体の保管・所持は可能であるが、国民の健康に与える影響を勘案して、人為的な感染症の発生を防止するため、保管等の基準の遵守を行う必要がある病原体。 所持者が使用、保管等の基準を遵守する必要がある病原体等。
病原体の例	<ul style="list-style-type: none"> エボラウイルス クリミア・コンゴ出血熱ウイルス 痘そうウイルス 南米出血熱ウイルス マールブルグウイルス ラッサウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> SARSコロナウイルス 炭疽菌 野兔病菌 ペスト菌 ポツリヌス菌 ポツリヌス毒素 	<ul style="list-style-type: none"> MERSコロナウイルス SFTSウイルス Q熱コクシエラ 狂犬病ウイルス 多剤耐性結核菌 コクシジオイデス真菌 サル痘ウイルス 腎臓慢性出血熱ウイルス Bウイルス ブルセラ菌 	<ul style="list-style-type: none"> 新型コロナウイルス 新型インフルエンザ等感染症の病原体 クリプトスポリジウム 結核菌（多剤耐性結核菌を除く） コレラ菌 志賀毒素 ポリオウイルス 日本脳炎ウイルス

感染症法に基づく病原体等管理規制事項一覧

規制事項	一種	二種	三種	四種	備考
病原体の所持	禁止	許可	届出	基準の遵守	一種病原体等は国、独立行政法人、その他政令で定める法人であって厚生大臣が指定した者のみ所持、輸入が可能
病原体の欠格条項	禁止	許可	届出	-	許可を受ける所持者の条件
許可の基準	○	-	-	-	所持目的が検査、治療、医薬品その他法令で定めるもの
許可の条件	○	-	-	-	許可に条件を付することができる
許可証	○	-	-	-	許可証の交付
許可事項の変更	○	-	-	-	
譲り渡し・譲り受けの制限	○	○	-	-	
感染症発生予防規程の作成	○	○	-	-	関係者への周知・自主的な病原体等の適正な取り扱いの確保
病原体等取扱主任者の選任	○	○	-	-	医師、獣医師、歯科医師、薬剤師、臨床検査技師、その他
教育訓練	○	○	-	-	病原体等の適正な取り扱いを図る
所持者の届出（公安委員会）	○	○	○	-	移動途中の盗取、交通事故による感染症の発生・まん延の防止
記録義務	○	○	○	-	病原体等の使用状況を明らかにする、規制当局の把握
施設の基準	○	○	○	○	
保管等の基準	○	○	○	○	バイオセーフティ、バイオセキュリティの項目が含まれる
事故届出	○	○	○	○	盗取等が生じた際は速滞なく警察（海上保安庁）に届出
滅菌滅活	○	○	○	○	
災害時の応急措置	○	○	○	○	地震、火災その他災害が生じた際の応急措置及び警察への通報
感染症発生予防規程の変更命令	○	○	-	-	
解任命令	○	○	-	-	病原体等取扱主任者の解任命令
指定・許可の取り消し	○	○	-	-	
監査等の措置命令	○	○	-	-	
報告徴収	○	○	○	○	適正な病原体等の取り扱いについて報告を求められることができる
立入検査	○	○	○	○	厚生労働省、警察（海上保安庁）が実施可能
改善命令	○	○	○	○	施設基準、保管等の基準について改善を求める
災害時の措置命令	○	○	○	○	

バイオセーフティとバイオセキュリティ

Biosafety	Biosecurity
<ul style="list-style-type: none"> 微生物実験手技 標準作業手順 (SOP) 一次封じ込め (安全キャビネット、個人防護具等) 二次封じ込め (空調等) 教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> アクセス制御 人事管理 病原体等の管理 廃棄物の適切な除染/処分 適切な輸送手順 災害、防犯等訓練 ロック付きドア パスワード/PIN カードリーダー 生体認証 (指紋) 監視カメラ 情報セキュリティ 警備員 フェンス 窓の格子 磁気ロック ドアの磁気スイッチ 警報装置

病原体輸送に関する法律



- 陸上輸送**
- 国内の主要な経路
 - 感染症法による規制



- 航空輸送**
- 国内外の輸送
 - 国際航空運送協会 (IATA) の「航空危険物規則」による規制



- 海上輸送**
- 沖縄県、島しょ等と他の地域間の輸送
 - 危険物船舶運送及び貯蔵規則 (船舶安全法に基づく国交省令)

病原体輸送に関する法律「感染症法」

適用：特定病原体等（臨床検体は除く）
陸上輸送のみ

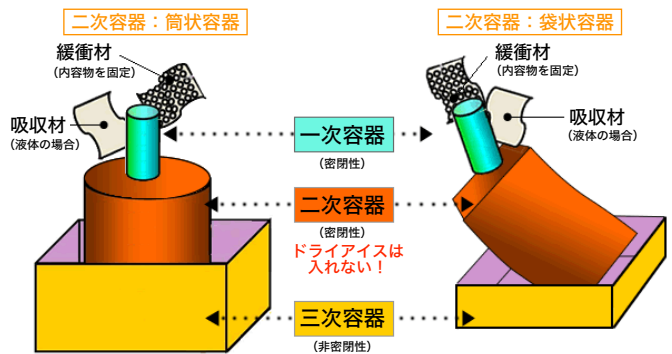


- 梱包：(国連) カテゴリーA感染性物質輸送と同様
- 国連規格容器を使用した**基本三重梱包**
 - 表示 (国連番号、輸送品目名、内容量、ラベル、荷送人情報、荷受人情報、24時間対応可能な連絡先)

【例外】液体の場合は全て天地無用ラベルを貼付

- 特定一種～三種：各都道府県公安委員会への届出
- 搬送ルート
 - 通過時間を提出 (許可申請に近い、1週間～)

基本三重梱包

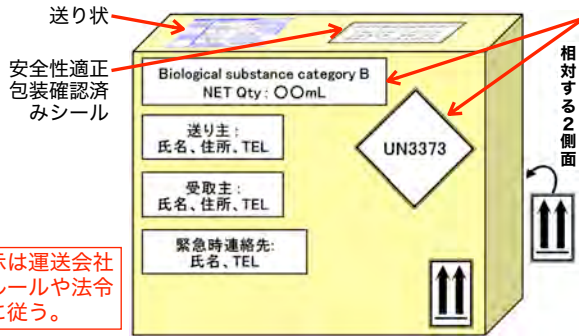


一次容器：病原体等を入れるための「強固な防漏性」容器。
二次容器：一次容器を入れるための「防漏性」かつ「非常に気密性の高い国連 (UN) 規格容器」。
三次容器：二次容器を入れて「輸送時の衝撃から保護する壊れにくい国連 (UN) 規格容器」。

三次容器の表示例：臨床検体の場合

容器はカテゴリAまたはB容器を用いる。

カテゴリB表示

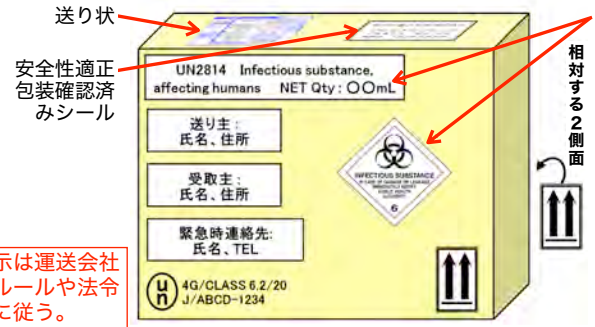


表示は運送会社のルールや法令等に従う。

三次容器の表示例：病原体の場合 (新型コロナウイルス)

容器は必ずカテゴリA容器を用いる。

カテゴリA表示



表示は運送会社のルールや法令等に従う。

理解度

設問 (10問)	不正答率 (%)
実験室内で化粧を行ってはならない。	1.8
病原体の取り扱い作業により発生した感染性エアロゾルは長期間空中に漂うため、バイオハザード発生リスクとなる。	1.8
バイオリスク管理とは、バイオハザード対策としてのバイオセーフティとバイオテロリズム対策としてのバイオセキュリティを理解し、事前実践することをいう。	1.8
特定病原体等を意図的に感染させた動物の血液や臓器材料は法規制の対象外である。	3.7
病原体輸送時の冷却剤としてドライアイスを用いる際に二次容器の内側に入れた。	4.6
安全キャビネットの使用中に作業の邪魔にならないよう安全キャビネット使用者の後ろを素早く通過した。	9.1
病原体感染が疑われる臨床材料の取扱いは基本的にはBSL2実験室で行う。	16.4
バイオセーフティとはバイオハザードが起こった後にそのリスク評価を行い、対策を実施することである。	17.3
病原体に汚染された器具は高圧蒸気滅菌等の処理をした後に洗浄した。	30.9
オーバーバック容器を三次容器として用いる場合には、できるだけ頑丈なものを選択しなければならない。	40.4

講演3

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する疫学調査等から得られた成果から

田中 純子

広島大学 理事・副学長、大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授

新型コロナウイルス感染症は、発生から2年以上経過し、大きな6回の感染拡大の波を観測した今も収束には至っていない。広島では、2020年5月、「令和2年度 官学連携による検査研究体制構築事業」が発足した。広島県からの委託を受け、先進的な検査設備や技術を有する広島大学が、県内の行政検査体制への協力や感染状況把握のための疫学調査、重症化因子や後遺症等に関する学術研究を実施し、その成果をCOVID-19感染拡大の防止に活用するものである。令和3年度にはAMED研究事業「広島県官学連携COVID-19研究体制を基盤とした疫学・臨床医学・ウイルス学・医療システム学の視点から新たなエビデンス創出を目指す発展的研究」が採択され、行政とアカデミックの連携が継続されることになった。この事業で構築した「広島COVID-19統合データベース」を元に、2022年3月18日付けで、REBINDに唾液検体241件を提供するに至った。

この事業では、3つの柱：①感染拡大防止のための検査体制の拡大、②感染状況のタイムリーな把握による疫学調査体制の整備、③ゲノム解析による感染実態の把握 に紐付く、研究課題【N1】～【N10】の疫学研究を実施してきた。

【N4】無作為抽出により選出された住民7,500人を対象としたCOVID-19抗体保有率調査では、令和2年度に3回（8-9月、10-11月、翌1-2月）、令和3年度に2回（9-10月、12-翌1月）実施し、複数の測定系による抗体測定（定性、定量）を実施した。その結果、令和2年度調査では、抗体保有率が極めて低く、感染拡大の可能性がある一方、行政が把握している感染報告数の約2倍の抗体保有者（捕捉されていない無症状感染者）の存在が推定された。令和3年度調査では、ワクチン接種による抗体獲得率や、接種後の経過月数に従う抗体価低下傾向などが明らかになった。

また、【N5】COVID-19の行政検査時や【N7】COVID-19指定医療機関に入院・退院後フォローアップ時の残余検体に対し、ウイルスの遺伝子配列決定や系統樹解析による変異株の同定解析などを実施し、地域における変異株の流行状況の把握を行った。独自開発プライマーセットを用いたサンガーシーケンシング法が、ウイルス量の少ない検体においてもウイルス遺伝子配列決定に有用であり、未知の変異株も迅速に把握し早期アラート発出に役立つスクリーニング法であることを提示した。

一方、【N7】では患者退院後のフォローアップ受診時に患者に対しアンケート調査を実施し、後遺症の発生頻度、リスク因子、時期別にみた発生状況や偏見・差別等の検証を行った。

本シンポジウムでは、上記行った新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する疫学調査等の一部を紹介する。

講演4

新型コロナウイルスの進化

佐藤 佳

東京大学医科学研究所 教授

2019年末に突如出現した新型コロナウイルスは、瞬く間に全世界に広がった。これまで、全世界において5億人以上が新型コロナウイルスに感染し、600万人以上が新型コロナウイルス感染症COVID-19によって死亡している。未曾有の新型コロナウイルスパンデミックは、発生から約2年以上が経過した現在においても、リアルタイムの災禍であり、いまだ収束の兆しは見えない。

演者は、新型コロナウイルスの発生当初からこれまで、そのウイルス学的な性状の理解に向けたシステムウイルス学研究を展開してきた。特に、2021年1月に、国内の若手研究者有志を募った研究コンソーシアム「The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan)」を主宰し、本邦における新型コロナウイルス研究を牽引してきた。本講演では、新型コロナウイルスについて、これまでの研究からわかってきたことを概説するとともに、これからの研究と流行の展望について広く議論したい。

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
 Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
 Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*
 Saito et al, *Nature*, 2021*
 Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*

7

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
 Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*

Members:
 Chihiro Motozono (Kumamoto U), So Nakagawa (Tokai U), Terumasa Ikeda (Kumamoto U), Takamasa Ueno (Kumamoto U), Akatsuki Saito (Miyazaki U), Kei Sato (IMSUT), Takasuke Fukuhara (Hokkaido U)

Highlights:
 • L452R and Y453F mutations in the SARS-CoV-2 spike RBM have emerged
 • L452R and Y453F mutants escape HLA-A24-restricted cellular immunity
 • L452R increases viral infectivity and fusogenicity and promotes viral replication

スバイクタンパク質のL452R変異が、
 ・感染力の増強
 ・HLA-A24拘束性の細胞性免疫からの逃避に寄与することを実証。
 ＊その後、**デルタ株**が出現
 →L452R変異は、**デルタ株**も持つ変異。

8

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
 Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
 Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*
 Saito et al, *Nature*, 2021*
 Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*

Members:
 Izumi Kimura (IMSUT), So Nakagawa (Tokai U), Kenzo Tokunaga (NIID), Kotaro Shirakawa (Kyoto U), Akifumi Takaori-Kondo (Kyoto U), Akatsuki Saito (Miyazaki U), Chihiro Motozono (Kumamoto U), Takamasa Ueno (Kumamoto U), Dr. Paul Cardinas (サンフランシスコ・テ・キト大学、エクアドル)

ラムダ株のスパイクタンパク質の機能解析

9

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
 Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
 Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*
 Saito et al, *Nature*, 2021*
 Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*

10

Variant of interest (VOI): ミュー株 (B.1.621系統)

ミュー株の発生地・コロンビアにおける流行状況

8月30日：WHOによって新たなVOI（注目すべき変異株）に認定。

Uriu, G2P-Japan et al, New England Journal of Medicine, 2021*

11

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
 Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
 Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*

Members:
 Keiichi Uriu (IMSUT), Atsushi Kaneda (Chiba U), So Nakagawa (Tokai U), Akifumi Takaori-Kondo (Kyoto U), Kotaro Shirakawa (Kyoto U)

ミュー株が、ワクチン接種で獲得した中和抗体にきわめて抵抗性であることを実証

12

Variant of interest (VOI) : ミュー株 (B.1.621系統)

R3度 AMED新興再興コロナ2次課題
「新型コロナウイルスに対する免疫システムの包括的理解に向けた研究基盤の創出」
→警戒すべき変異株の超早期捕捉とその性状解析 が目的のひとつ

7月24日 「B.1.621系統がこっちでめっちゃ流行ってるぞ」
Dr. Paul Cardinas (サンフランシスコ・デ・ネト大学、エクアドル)

7月25日 シュードウイルス作成開始
8月29日 ミュー株の抵抗性を示すデータが出る。

<本研究のタイムライン>
8月30日 WHOによって新たなVOIに認定。
9月5日 論文をbioRxiv, NEJMに投稿 (認定から1週間)。
9月18日 NEJMリバイス
9月28日 NEJMアクセプト

- 研究課題で目標としている「警戒すべき変異株の超早期捕捉」と「その性状解析」に成功した一例。

Uriu, G2P-Japan et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*

13

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

2021年
Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*
Saito et al, *Nature*, 2021*
Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*
Ferreira et al, *J Infect Dis*, 2021.#
Milcochova et al, *Nature*, 2021.#

デルタ株は、
1) 細胞融合力が強い
2) 病原性が高い (ハムスターを用いた実験)
3) 上記1, 2が、スパイクタンパク質のP681R変異に起因することを実証。

Akatsuki Saito U Miyazaki	So Nakagawa Tokai U
Takashi Irie Hiroshima U	Terumasa Ikeda Kumamoto U
Kotaro Shirakawa Kyoto U	Takasuke Fukuhara Hokkaido U
Kenzo Tokunaga NIID	Kei Sato (me) IMSUT
Akifumi Takaori-Kondo Kyoto U	

14

2021年のG2P-Japanの研究活動のまとめ

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

Kei Sato (me) IMSUT	Takasuke Fukuhara Hokkaido U	Terumasa Ikeda Kumamoto U
Takashi Irie Hiroshima U	Atsushi Kaneda Chiba U	Chihiro Motozono Kumamoto U
Keita Matsuno Hokkaido U	So Nakagawa Tokai U	Akatsuki Saito U Miyazaki
Kotaro Shirakawa Kyoto U	Akifumi Takaori-Kondo Kyoto U	
Yutaka Suzuki U Tokyo	Kenzo Tokunaga NIID	Takamasa Ueno Kumamoto U

2021年
Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
Uriu et al, *New England Journal of Medicine*, 2021*
Saito et al, *Nature*, 2021*
Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*
Ferreira et al, *J Infect Dis*, 2021.#
Milcochova et al, *Nature*, 2021.#

15

2021年11月：オミクロン株 (B.1.1.529, BA系統) の出現

2021年
11月25日 南アフリカ政府が、「きわめて懸念される株」として、
B.1.1.529系統が出現、流行していることを公表
→G2P-Japan、B.1.1.529系統の研究準備開始

11月26日 WHOが、B.1.1.529系統を「懸念すべき変異株 (VOC)」
に認定、「オミクロン (Omicron) 株」と命名

12月7日 国立感染症研究所より、オミクロン分離株の分与

12月25日 論文をプレプリントとして公開 (VOC認定から1か月)

16

オミクロン株 (B.1.1.529, BA系統) の出現

G2P-Japan オミクロン株プロジェクト 参加メンバー (11月25日~)

Kei Sato (me) IMSUT

Takasuke Fukuhara Hokkaido U	Terumasa Ikeda Kumamoto U
Keita Matsuno Hokkaido U	Akatsuki Saito U Miyazaki
Takashi Irie Hiroshima U	Takamasa Ueno Kumamoto U
Terumasa Ikeda Kumamoto U	Kotaro Shirakawa Kyoto U

“病原性班” “中和班”

11月26日 「オミクロン、一緒にやらない？」
Dr. Ravi Gupta (ケンブリッジ大学、イギリス)

17

オミクロン株 (B.1.1.529, BA系統) の出現

Suzuki et al, *Nature*, 2022.*
Meng et al, *Nature*, 2022.#*

Kei Sato (me) * IMSUT	Kei Sato (me) * IMSUT
Takasuke Fukuhara *	Terumasa Ikeda Kumamoto U
Keita Matsuno *	Akatsuki Saito U Miyazaki
Takashi Irie Hiroshima U	Takamasa Ueno Kumamoto U
Terumasa Ikeda Kumamoto U	Kotaro Shirakawa Kyoto U
	Dr. Ravi Gupta * (ケンブリッジ大学、イギリス)

“病原性班” “中和班”

18

オミクロン株 (BA.1系統) に関する研究①

Meng et al, *Nature*, 2022. # *

Kei Sato (me) * IMSUT
 Terumasa Ikeda Kumamoto U
 Akatsuki Saito U Miyazaki
 Takamasa Ueno Kumamoto U
 Kotaro Shirakawa Kyoto U
 Dr. Ravi Gupta * (ケンブリッジ大学, イギリス)

“中和班”

オミクロンBA.1株は、
 ・ワクチンによる中和抗体がほぼ効かない

19

オミクロン株 (BA.1系統) に関する研究②

Suzuki et al, *Nature*, 2022. *

Kei Sato (me) * IMSUT
 Takasuke Fukuhara* Hokkaido U
 Keita Matsuno* Hokkaido U
 Takashi Irie Hiroshima U
 Terumasa Ikeda Kumamoto U

“病原性班”

オミクロン株は、
 ・TMPRSS2 usageに関連する、スパイクタンパク質の開裂効率がきわめて低い

20

オミクロン株 (BA.1系統) に関する研究②

Suzuki et al, *Nature*, 2022. *

Kei Sato (me) * IMSUT
 Takasuke Fukuhara* Hokkaido U
 Keita Matsuno* Hokkaido U
 Takashi Irie Hiroshima U
 Terumasa Ikeda Kumamoto U

“病原性班”

オミクロン株は、
 ・病原性が低い

21

デルタ株とオミクロン株の研究からわかってきたこと

スパイクタンパク質の開裂効率を評価すれば、その変異株の病原性を予測可能?

デルタ株
 細気管支上皮細胞に感染 → (スパイクタンパク質の開裂効率が**高い**ので) 細胞融合活性が**高く**、
 → 肺全体に感染 → **重症化**

オミクロン株
 細気管支上皮細胞に感染 → (スパイクタンパク質の開裂効率が**低い**ので) 細胞融合活性が**低く**、
 → 肺の内部・実質にほとんど浸潤しない (できない) → **軽傷**

*ただしそのせいで、気管支上皮に留まり続けるので、呼吸にウイルスが多量に含まれる? → 高い伝播効率の一因?

22

オミクロン株BA.2系統

スパイク遺伝子の変異の数:
 Wuhan-Hu-1 vs. Delta 11か所
 BA.1 vs. BA.2 27か所

BA.1株とBA.2株のスパイク遺伝子の違いは、
 デルタ株と武漢株の違いの2倍以上

少なくともウイルスゲノム配列という観点からは、
 BA.2株とBA.1株はまったくの別物

23

BA.2株の免疫抵抗性

BA.2株は、BA.1によって誘導された液性免疫に抵抗性

Yamasoba et al., *Cell*, 2022*

24

組換えエキメラSARS-CoV-2の作製

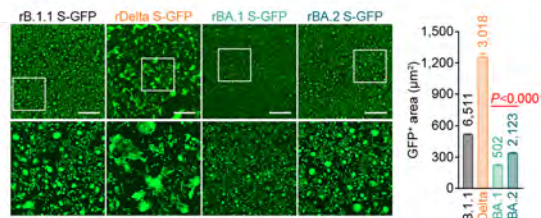


- **Backbone:** WK-521 (lineage A)
- S遺伝子を、**B.1.1** (欧州株), **BA.1** or **BA.2**のS遺伝子に置換
- **ORF7a**遺伝子を**GFP**遺伝子に置換

Yamasoba et al., *Cell*, 2022*

25

BA.2 Sを持つウイルスの高い膜融合性

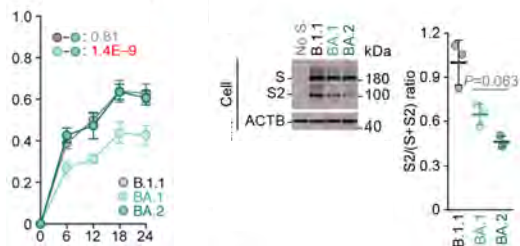


**BA.2 Sを持つウイルスは、
BA.1 Sを持つウイルスよりも大きな合胞体を形成する**

Yamasoba et al., *Cell*, 2022*

26

BA.2 Sの開裂効率



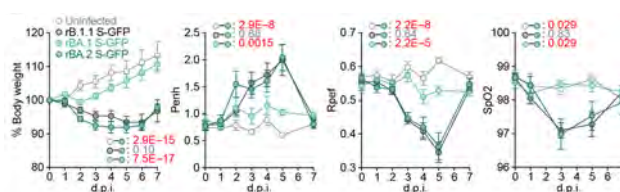
**BA.2 SはBA.1 Sよりも高い膜融合性を示すが、
BA.2 Sの開裂効率は、BA.1 Sと同程度**

BA.2の病原性は?

Yamasoba et al., *Cell*, 2022*

27

BA.2 Sを持つウイルスの病原性



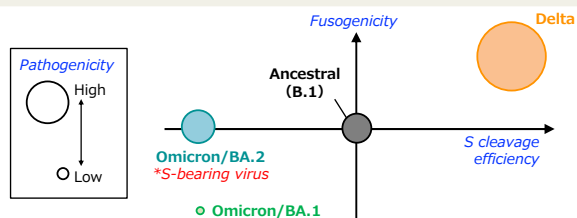
**BA.2 Sを持つウイルスは、
BA.1 Sを持つウイルスよりも高い病原性を示す**

Note:
Viruses used are **not** clinical isolates.
It should be re-evaluated using clinical isolates of BA.2.

Yamasoba et al., *Cell*, 2022*

28

Knowledge from Delta, BA.1 and BA.2



Remaining questions:

- 1, How BA.2 spike exhibits higher fusogenicity? (possibly leading to higher pathogenicity)
- 2, Cf. [Kawaoka et al., Res Sq, 2022](#): Pathogenicity of clinical BA.2 isolate is similar to that of BA.1 isolate → **Non-S region of the BA.2 genome attenuates pathogenicity?**

29

The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

Since January 2021:

- Motozono et al, *Cell Host & Microbe*, 2021*
- Uriu et al, *N Eng J Med*, 2021*
- Ferreira et al, *J Infect Dis*, 2021#
- Mlcochova et al, *Nature*, 2021#
- Saito et al, *Nature*, 2022*
- Kimura et al, *Cell Reports*, 2022*
- Suzuki et al, *Nature*, 2022*
- Meng et al, *Nature*, 2022*#
- Uriu et al, *J Infect Dis*, 2022*
- Yamasoba et al, *Cell*, 2022*

*Corresponding author.
#Collaboration with **G2P-UK**
(Dr. Ravi Gupta)



Dr. Ravi Gupta
(U Cambridge, UK)

30

システムウイルス学研究の今後の展望

ミクロ ← **< nm** **μm, mm** **cm** **m, km** → マクロ


構造生物学 (タンパク質構造解析) 細胞生物学 (ウイルス感染実験) 病理学、免疫学 (動物実験) 疫学、バイオインフォマティクス (流行動態推定)















ミクロからマクロまで、「ウイルス」に関するさまざまな側面を多角的かつ統合的に理解する

システムウイルス学の創生・開拓

31

Acknowledgments – G2P-Japan Consortium

 **The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium**

 Kei Sato (me) <i>IMSUT</i>	 Takasuke Fukuhara <i>Hokkaido U</i>	 Terumasa Ikeda <i>Kumamoto U</i>
 Takashi Irie <i>Hiroshima U</i>	 Atsushi Kaneda <i>Chiba U</i>	 Chihiro Motozono <i>Kumamoto U</i>
 Keita Matsuno <i>Hokkaido U</i>	 So Nakagawa <i>Tokai U</i>	 Akatsuki Saito <i>U Miyazaki</i>
 Kotaro Shirakawa <i>Kyoto U</i>	 Akifumi Takaori-Kondo <i>Kyoto U</i>	
 Yutaka Suzuki <i>U Tokyo</i>	 Kenzo Tokunaga <i>NIID</i>	 Takamasa Ueno <i>Kumamoto U</i>

Grants:
AMED, JSPS, JST


32

Acknowledgments - Lab member (April 2022)




33

Thanks for your kind attention ☺



34