

総括研究報告

1. 研究開発課題名：防疫上緊急対応を要する一類感染症や新興・再興感染症に対する予防・診断・治療法に関する研究
2. 研究開発代表者：下島昌幸（国立感染症研究所）
3. 研究開発の成果

開発等に伴う人・動物・ベクターの行き来や環境変化を原因に、一類感染症や新興・再興感染症が国内で発生する可能性は十分考えられ、緊急対応を要する。本研究では、各感染症がおかれた状況に合わせ、より正確・迅速な診断法の整備や予防法・治療法の開発に取り組んだ。

クリミア・コンゴ出血熱の発生地域は拡大傾向にあるとされる。最新状況を把握するため流行国周辺であるが患者報告がない地域で調査したところ抗体陽性の動物が確認された。新たな発生地域となる可能性が高い。一方、ワクチン開発で重要となる中和抗体測定に関し、BSL2 実験室で容易に中和抗体価が測定できるシステムを完成させた。

エボラウイルスを含むフィロウイルスの分布域に関する最新状況を把握するため、いずれのエボラウイルス種でも検出する簡便な ICG を構築し、またフィロウイルスに対する抗体をウイルス種を区別して検出する ELISA を構築し調査した。インドネシアに新種フィロウイルス LLOV（様ウイルス）が存在することが示唆された。

ラッサ熱に対しては抗ウイルス薬の標的探索とワクチン開発を試みた。出芽に重要なミリスチル化を受けるウイルス Z 蛋白質内の領域の同定に成功したが、この修飾を担う宿主ミリスチル化酵素は既知の NMT-1, 2 ではない結果を得た。ワクチン開発ではモデルとして近縁の LCMV を用い、ワクチンベクターとして非増殖型狂犬病ウイルスと国産痘そうワクチンを用いた。前者のベクターでは細胞性免疫によると考えられるマウスの生存率の顕著な改善が認められた。後者のベクターではウイルスの複数の抗原を組み込むことに成功したが、ベクターの接種法等を検討する必要があることが判明した。新興感染症である SFTS の複数の抗原を組み込むことにも成功した。

ハンタウイルス感染症はげっ歯類に由来し一類感染症と同様に重篤な症状を引き起こす。ヒトおよびげっ歯類の迅速血清診断法として ICG を開発し、同じくげっ歯類媒介性で類症鑑別を要するレプトスピラ症との Multiplex ICG も可能とする基礎実験を完了した。

中東呼吸器症候群 MERS には治療薬がない。肺炎認可薬カモスタットが細胞の抗ウイルス効果を阻害することなく原因ウイルス MERS-CoV の細胞侵入・増殖を抑制することを見出し、MERS の治療薬の候補となることを示した。

ヘニパ関連ウイルス GhV について、公衆衛生上のリスクを懸念し国内の診断及びサーベイランスの方法を整備した。ニパウイルス感染症に関連する遅発性・再発性脳炎や不顕性感染に関する調査を発生国のマレーシアで行ない、状況把握に努めた。発生国の研究機関との繋がりもなった。

日本への輸入例もある新興呼吸器感染症 PRV 感染症について、感染していた株を推測できる抗体検出法の構築と発生報告が無かったベトナムにおける患者の発見、治療薬となりうるリバビリンの有効性の発見、動物モデルの構築、ウイルス蛋白質 p10/sigmaC の機能解析と新規ワクチンへの応用を行なった。流行の最新状況が把握でき、治療法・予防法開発の礎となった。

コウモリは様々な病原体の自然宿主であると推定されることから、国内外のコウモリで病原体探索を行なったところ、患者報告のない地域での上述の PRV の分離等がされ、また病原性があるウイルスと類似の遺伝子配列を検出した。新興感染症は様々な地域で起こりうることを示す情報と考えられた。またコウモリが持つ病原体の単離用にコウモリ由来細胞株を作出した。

このように本研究開発により国内の一類感染症等の防疫対策等をより一層高めることができた。ただし今後も継続して発展させる必要があり、また感染症によっては手つかずの部分もあり対応が必要である。