

新型インフルエンザ等対策に関する 調査研究について

- 当資料は、新型インフルエンザ等対策政府行動計画の未発生期段階で各省庁に対応が求められている事項のうち、新型インフルエンザ等に関する調査・研究について、その現状や成果、今後の方向性等について主なものを取りまとめたものである。

令和元年5月23日
内閣官房新型インフルエンザ等対策室

<目次>

主要6項目	参考資料○ 通し番号	研究等名称	担当省庁	ページ
1 実施体制	11	1. 感染症研究国際展開戦略プログラム	文部科学省	1
		2. 野生鳥獣感染症対策事業	環境省	8
		3. 国際的な連携強化を含む調査研究	厚生労働省	10
2 サーベランス・情報収集	20	4. ～5. 季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザに関する研究	厚生労働省	11
4 予防・まん延防止	33	6. 新型インフルエンザワクチンの開発や生産体制整備	厚生労働省	13
		(参考資料) 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金」交付事業(第2次分)	厚生労働省	14
		7. 新たなパンデミックワクチンの製造法や投与方法の研究	厚生労働省	15
		8. 鳥インフルエンザウイルスH7N9に関する研究	厚生労働省	16
5 医療	60	9. 抗インフルエンザウイルス薬の効果や薬剤耐性についての研究や情報収集	厚生労働省	17

1 感染症研究国際展開戦略プログラム

第Ⅲ期
平成27年度～
令和元年度

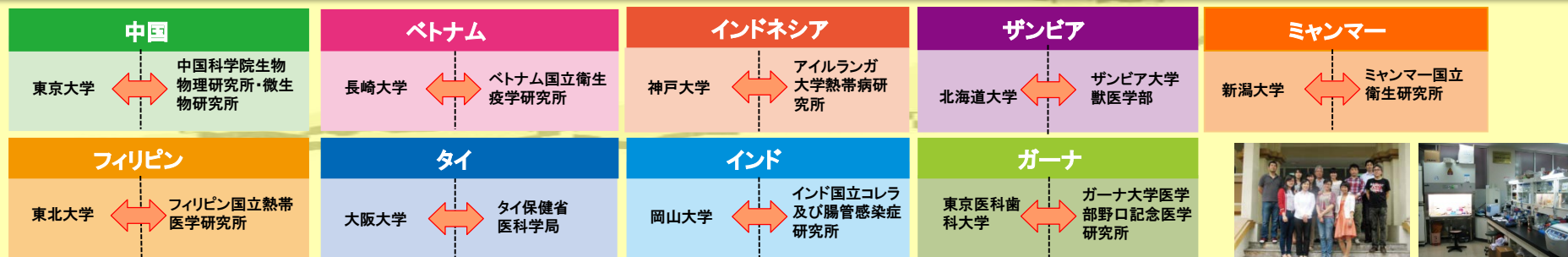
令和元年度予算額 : 1,432百万円
(平成30年度予算額 : 1,534百万円)

文科省

概要

アジア・アフリカの海外研究拠点において、相手国機関と協力し、現地で蔓延する感染症の病原体に対する疫学研究、診断治療薬等の基礎的研究を推進し、感染制御に向けた予防や診断治療に資する新しい技術の開発等を図る。

アジア・アフリカ諸国の海外研究拠点（9か国9拠点）



海外研究拠点を全国の大学や研究機関に開かれた研究拠点とし、感染症に対する疫学研究や診断治療薬等の開発に向けた基礎研究及び感染症制御に向けた疫学情報の取得や予防・診断治療に資する医薬品や技術の開発に関する共同研究を実施。

4大重点課題

インフルエンザ

デング熱

薬剤耐性菌

下痢症感染症

+ 結核、エイズ、小児重症肺炎、チクングニア熱

新たな診断・治療薬シーズの開発

治療薬候補物質やワクチン抗原の探索 等



病原体情報(疫学・ゲノム等)の共有

感染経路や病原体保有状況などの疫学調査 等

治療薬候補物質やワクチン抗原の探索による新たな診断・治療薬シーズの開発の加速

創薬支援ネットワークとの連携

診断・治療薬の実用化



インフルエンザ、デング熱、薬剤耐性菌、下痢症感染症に関する拠点横断的な研究コンソーシアムの構築

国立感染症研究所との連携

国内感染症対策への応用

新型インフルエンザ 等対策政府行動計画

本プログラムの目的

本プログラムの経緯

プログラム予算額

Ⅲ. 各段階における対策 未発生期

(1)実施体制-3 国際間の連携 ⑥ 国は、国際的な連携強化を含む調査研究を充実する。

感染症がグローバル社会に対する脅威となっていることに鑑み、日本国民ひいては人類の健康と安全に寄与することを目指し、アジア・アフリカに海外研究拠点を展開し、各地で蔓延する感染症に対する疫学研究、診断治療薬等の開発に向けた基礎的研究を推進し、感染制御に向けた予防や診断治療に資する医薬品や技術の開発、高度専門人材の育成を図る。

第Ⅰ期 新興・再興感染症研究拠点形成プログラム：平成17～21年度

第Ⅱ期 感染症研究国際ネットワーク推進プログラム：平成22～26年度

19.3億円(平成27年度)、19.3億円(平成28年度)、17.3億円(平成29年度)、15.3億円(平成30年度)、14.3億円(令和元年度)

感染症研究国際展開戦略プログラム(第Ⅲ期：平成27～31年度)のうち、インフルエンザ研究に係る主要な取組

中国

中国科学院长
物物理研究所・
微生物研究所

(研究代表者)
川口 寧

◆インフルエンザウイルスに対するモノクローナル抗体を用いた亜型判別可能な新規診断用試薬及び予防・治療抗体の開発

- ・ハルビン副拠点を中心としたインフルエンザの流行状況調査と、亜型診断の出来る診断薬の開発を実施。
- ・中国で分離されたウイルスの情報を他国で分離されたウイルスと比較解析し、世界規模でのインフルエンザの蔓延状況を解明する。

インドネシア

神戸大学 ↔ アイルランガ
大学熱帯病
研究所

(研究代表者)
森 康子

◆鳥インフルエンザウイルスのヒト感染の疫学研究

- ・インドネシアにおける家禽での鳥インフルエンザウイルス及びヒトでの季節性ウイルスの動態解析を実施。
- ・生鳥市場従業員の感染について、咽頭拭い液及び血清検体を用いた分子ウイルス学的解析及び抗体保有調査並びに臨床疫学調査を実施。

ザンビア

北海道大学 ↔ ザンビア大学
獣医学部

(研究代表者)
澤 洋文

◆世界基準の季節性インフルエンザワクチンの開発と実用化研究

◆東南アジアにおけるブタ及び鳥インフルエンザの疫学解明 他

- ・日本のインフルエンザワクチン全メーカーと協働で、免疫力価と安全性に優れた世界基準のインフルエンザワクチンの開発・実用化研究を実施。
- ・ザンビア拠点及び国際共同研究ネットワークを活用し、国内外で家禽、家畜及びヒトを含む哺乳動物のインフルエンザの疫学調査を行い、分離されるウイルスの性状を解析し、ライブラリーに系統保存中。
- ・各ウイルス株について、その病原性、抗原性、遺伝子情報と発育卵における増殖能に関する情報をウェブサイトに公開し、ワクチン及び診断抗原の開発に活用。

ベトナム

長崎大学 ↔ ベトナム国立
衛生疫学研究所

(研究代表者)
森田 公一

◆ニャチャン臨床疫学フィールドを活用したインフルエンザ研究

◆ベトナムにおける包括的な鳥インフルエンザ研究

◆ベトナムにおける鳥インフルエンザウイルス遺伝子進化と多様性の研究

- ・インフルエンザの流行動態と重症化を解明するために、入院小児急性呼吸器感染症患者からの検体を用いて疫学調査を行っている。
- ・ベトナム国内の家禽及び野鳥における高病原性鳥インフルエンザウイルスの浸淫状況を調査し、その全遺伝子配列情報等から、同ウイルスの進化を解析して、新たなパンデミックウイルスの候補となる変異株の出現を継続的に監視。

ミャンマー

新潟大学 ↔ ミャンマー国立
衛生研究所

(研究代表者)
齋藤 玲子

◆ミャンマーにおけるインフルエンザの流行動態と国際伝播経路

- ・インフルエンザの流行動態と日本への伝播経路の解明のためにミャンマー国インフルエンザ患者の検体を用いて疫学調査と遺伝子解析等を実施。

研究拠点: 東京大学－中国農業科学院ハルビン獣医研究所(副拠点)

研究課題: 新規インフルエンザ診断用試薬並びに予防治療抗体の開発、鳥インフルエンザの遺伝子情報解析

研究代表者: 川口 寧(国立大学法人東京大学医科学研究所)

研究費: 感染症研究国際展開戦略プログラム事業費の内数

研究概要:

ハルビン副拠点を中心にインフルエンザの流行状況を調べるとともに、亜型診断の出来る診断薬や予防治療抗体の開発を行っている。国立感染症研究所、北海道大学と連携して、中国で分離されたウイルスの情報を他国で分離されたウイルスと比較解析し、世界規模でのインフルエンザの蔓延状況を明らかにする。

研究の経歴:

平成18年に中国農業科学院ハルビン獣医研究所と締結した技術協力協定に基づき、同年に設置された拠点研究施設の協力により、インフルエンザに関する研究を開始した。

研究の現状:

中国山西省の鶏から分離されたH5N1ウイルスに対する抗体を作製・解析し、HA蛋白質の特定部位が抗原変異に影響をおよぼすことを明らかにした。さらに、中国で発生した高病原性H7N9ウイルスを解析し、PB2蛋白質とPA蛋白質の特定アミノ酸がウイルスの増殖能を増強することで、高病原性に寄与していることを明らかにした。

国立感染症研究所等と連携し、平成28年度および平成29年度のH3N2ウイルスの性状を解析した。また、H7亜型を判定するための最適化したモノクローナル抗体を作製することで、迅速診断キット(試作品)を改良した。さらに、NA蛋白質の側面領域を認識する抗体がヒトの免疫細胞を活性化することで感染防御に寄与することを明らかにした。

これらの成果は、パンデミックを含むインフルエンザ対策に広く貢献することが期待できる。令和元年度以降も、中国を中心に世界規模でのインフルエンザウイルスの性状解析・流行予測を行い、パンデミック対策につながる研究を実施する。



病原性の高いウイルスを扱う実験の様子

研究拠点: 長崎大学ーベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)、バクマイ病院(副拠点)

研究課題: ニャチャン臨床疫学フィールドを活用したインフルエンザ研究、ベトナムにおける包括的な鳥インフルエンザ研究、ベトナムにおける鳥インフルエンザウイルス遺伝子進化と多様性の研究

研究代表者: 森田 公一(国立大学法人長崎大学熱帯医学研究所)

研究費: 感染症研究国際展開戦略プログラム事業費の内数

研究概要:

インフルエンザの流行動態と重症化を解明するために、ベトナムにおいて平成19年から継続して入院小児急性呼吸器感染症患者からの臨床検体を用いて疫学調査、HA-NA genotyping、薬剤耐性遺伝子検査、基盤技術開発等を行っている。

また、ベトナム国内の家禽及び野鳥における高病原性鳥インフルエンザウイルスの浸淫状況を調査し、その全遺伝子配列情報等から、同ウイルスの進化を解析して、新たなパンデミックウイルスの候補となる変異株の出現を継続的に監視している。なお、本研究で得られた遺伝子情報は北海道大学と国立感染症研究所が構築するインフルエンザウイルスデータベースに登録することとしている。

研究の経歴:

平成13年にベトナムと締結した学術交流協力協定に基づき、平成18年に設置された拠点研究施設の協力によりインフルエンザに関する研究を開始した。

研究の現状:

入院小児急性呼吸器感染症患者から取得した10,163検体から検出される主要ウイルスはインフルエンザであり(全体の13%)、平成22年度以降ではpdmH1N12009とH3N2が流行していることを明らかにした。また、薬剤耐性ウイルスはなかった。引き続き流行動態等の解明を目指し調査を継続する。

また、平成27～30年度にかけて、ベトナム国内の生鳥市場の家禽から、主にH5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが全体の22%と高率に分離されていることから、本ウイルスは現在もなお、ベトナム全土の家禽に広く浸潤していることが判明した。今までのところ、本流行株の遺伝子上に明らかな人への適応変異は認めないが、中国本土では同じ亜型のウイルスの人への感染例が増加していることから、引き続き、本ウイルスの流行実態の把握と人への感染リスク評価を継続する。



ベトナム国内の生鳥市場での採材の様子

〔インドネシア〕神戸大学拠点におけるインフルエンザ研究に係る取組状況

文科省

研究拠点: 神戸大学－アイルランガ大学熱帯病研究所

研究課題: 鳥インフルエンザウイルスのヒト感染の疫学研究

研究代表者: 森 康子(国立大学法人神戸大学大学院医学研究科感染症センター)

研究費: 感染症研究国際展開戦略プログラム事業費の内数

研究概要:

家禽と濃厚接触している生鳥市場従業員を主対象に、インフルエンザ感染について分子ウイルス学的解析を行い、鳥インフルエンザウイルスとヒト季節性インフルエンザウイルスの混合感染を検出し、新型ポテンシャルを持つ遺伝子交雑ウイルスの発生を監視している。

研究の経歴:

平成19年にインドネシア国アイルランガ大学と締結した技術協力協定に基づき、同年に設置された拠点研究施設の協力によりインフルエンザに関する研究を開始した。

研究の現状:

インドネシアではH5N1ばかりでなく、H2N2、H3N2、H4N6、H9N2等の鳥インフルエンザウイルスが家禽で常在化していることを明らかにした。また、生鳥市場従業員における血清疫学調査で、平成25年に高率(84%)の**高病原性鳥インフルエンザH5N1ウイルス不顕性感染**があったことを示した。

令和元年度以降については、**新型インフルエンザウイルス発生の早期検出**を図るため、家禽での鳥インフルエンザウイルス及びヒトでの季節性インフルエンザウイルスの動態解析を継続する。生鳥市場従業員における**鳥ウイルスに対する保有抗体**を測定し、特に過去にアジアかぜ及び香港かぜの発生に関与したことが示されている**H2N2及びH3N2鳥ウイルスが現在ヒトに感染する可能性を調査**する。



H5N1等の鳥インフルエンザウイルスの侵入を監視

研究拠点: 北海道大学ーザンビア大学獣医学部

研究課題: 世界基準の季節性インフルエンザワクチンの開発と実用化研究

東南アジアにおけるブタ及び鳥インフルエンザの疫学解明 他

研究代表者: 澤 洋文(国立大学法人北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター)

研究費: 感染症研究国際展開戦略プログラム事業費の内数

研究概要:

日本のインフルエンザワクチン全メーカーと協働で、免疫力価と安全性に優れた世界基準のワクチンの開発・実用化研究を実施している。また、ザンビア拠点及び国際共同研究ネットワークを活用し、国内外で家禽、家畜及びヒトを含む哺乳動物のインフルエンザの疫学調査を行い、分離されるウイルスの性状を解析し、インフルエンザウイルス株ライブラリーに系統保存している。系統保存したウイルス株について、その病原性、抗原性、遺伝子情報と発育卵における増殖能ほかに関する情報をウェブサイト公開し、ワクチン及び診断抗原の開発に活用している。

研究の経歴:

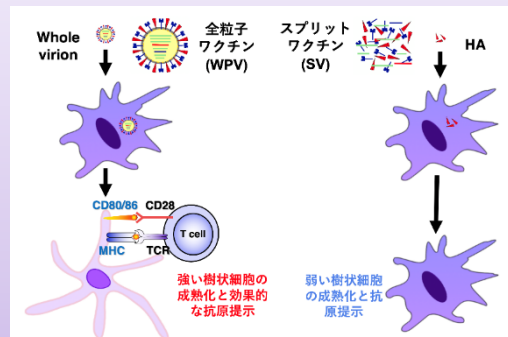
平成19年にザンビア国ザンビア大学獣医学部と締結した部局間協定に基づき、同年に設置された拠点研究施設の協力によりインフルエンザに関する共同研究を開始した。

研究の現状:

不活化インフルエンザウイルス全粒子ワクチンを開発した。本ワクチンはマウス及びサルを用いた非臨床試験において、高い免疫原性と安全性を有することが分かった。現在、第I/II相臨床試験を230人規模で実施し、ヒトに対する免疫原性と安全性を評価している。このワクチンは季節性インフルエンザのみならず、パンデミック対策の基盤となることが期待される。

平成31年3月までに、HAとNA亜型の組み合わせ全144通り、計4,452株をインフルエンザウイルス株ライブラリーに系統保存し、その抗原性、遺伝子情報と発育卵における増殖能等に関する情報をウェブサイト公開している。

令和元年度以降は、第I/II相臨床試験を継続する。その結果に基づいて、第III相臨床試験に向けた準備を進める。また、サーベイランスで得られた情報等をデータベースに加える。



全粒子ワクチンと現行スプリットワクチンの違い

〔ミャンマー〕新潟大学拠点におけるインフルエンザ研究に係る取組状況

文科省

研究拠点:新潟大学－ミャンマー国立衛生研究所 (NHL)

研究課題:ミャンマーにおけるインフルエンザの流行動態と国際伝播経路

研究代表者:齋藤 玲子(国立大学法人新潟大学大学院医歯学総合研究科)

研究費:感染症研究国際展開戦略プログラム事業費の内数

研究概要:

インフルエンザの流行動態と日本への伝播経路の解明のためにミャンマー国インフルエンザ患者の検体を用いて疫学調査や遺伝子解析等を行っている。

研究の経歴:

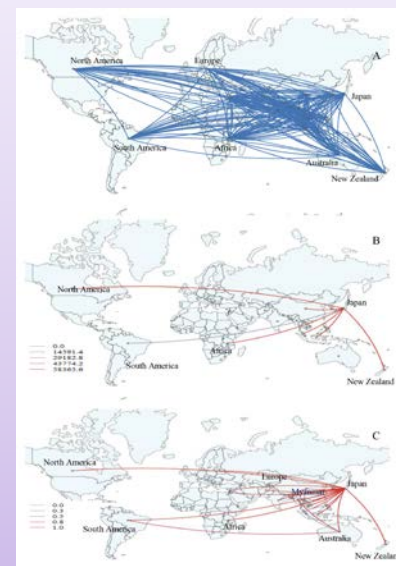
平成27年にミャンマー国と締結した技術協力協定に基づき、同年にミャンマー国立衛生研究所(ヤンゴン市)に設置された拠点研究施設の協力によりインフルエンザに関する研究をヤンゴンとピンマナの二都市で開始した。

研究の現状:

平成29年7～8月にミャンマーでA/H1N1pdm09によるインフルエンザ肺炎の大流行が起こり、半年後に同じ株が日本で流行したことが調査でわかった。ウイルス遺伝子と地理情報を用い、インフルエンザの伝播経路をコンピュータモデルにより推定したところ、ミャンマーのインフルエンザは日本のインフルエンザと強い関連を持つことが判明した。同様に、東南アジアやオーストラリアのインフルエンザは、ミャンマーのインフルエンザとの間に強い関連があることがわかり、日本のインフルエンザを予測する上で、ミャンマーを含めたアジア地域のインフルエンザウイルスを解析することの重要性が示された。

令和元年度より、調査地点をもう一ヶ所増やし、ミャンマー北部のマダレーで調査を開始する。これにより、国境を接する中国のインフルエンザとの関係を調べることで、より詳細な伝播経路解析を目指す。

ミャンマーを中心としたアジア地域のインフルエンザを調査することは、日本の流行を予測する上で重要であり、我が国のワクチン株選定に貢献する。



コンピュータソフトを使ったインフルエンザA/H1N1pdm09の伝播経路推定 (Htwe et al. Plos One 2019)



平成16年以降、国内で高病原性鳥インフルエンザが発生
平成25年、中国において、H7N9亜型の鳥インフルエンザウイルスの人への感染・死亡事例が発生

平成26年、国内及び海外において、H5N8亜型の高病原性鳥インフルエンザが流行

平成28年、国内において、H5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザが過去最多発生

平成29年、国内及び海外において、H5N6亜型の高病原性鳥インフルエンザが流行

ウイルスの伝搬に野鳥関与との指摘で社会問題化!!

●ヒト・家畜・飼育動物への被害のおそれ ●野生鳥獣・生物多様性への影響のおそれ

オオハクチョウやオオタカ、
マナヅルなど野鳥でも高病原性
鳥インフルエンザが発生!!
動物園でも発生!!

22年4月に宮崎県において
口蹄疫が発生!口蹄疫以外に
も野生鳥獣に感染する可能性
のある様々な感染症が存在

全国規模のモニタリングを強化して実施するとともに、迅速な情報集約・情報提供を推進

渡り鳥の飛来経路解明

- ・渡り鳥に送信器を装着し人工衛星等追跡による飛来経路解明(近隣諸国での飛来状況の把握)
- ・越冬地における行動パターンの解析

野生鳥獣感染症情報整備

- ・全国規模のモニタリング、マニュアルの改訂(鳥インフルエンザウイルス保有状況調査)
- ・近隣諸国の情報収集や連携構築
- ・鳥インフルエンザ以外の感染症対策強化のための取組

渡り鳥飛来の情報提供

- ・全国の主な渡り鳥の飛来地において飛来状況の調査を行い、データを情報提供(国内への飛来状況の把握)

動物園等への対応

- ・対応指針について周知するための講習会や技術研修会を開催。

総合的・効果的な野生鳥獣感染症対策の実施

＜政府行動計画の記載＞(2)サーベイランス・情報収集－3 調査研究 ② 国は、季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザに関する疫学、臨床、基礎研究や検疫等の対策の有効性に関する研究を推進し、科学的知見の集積を図る。等

＜研究の要旨＞季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザに関して疫学研究、患者から採取された検体を用いた基礎研究、臨床研究など、各分野で幅広い研究を行い、最新の知見の集積を図っているところである。

＜平成30年度までの厚生労働科学研究における主な成果＞

- プレパンデミックワクチンの製剤化済みワクチンを用いて臨床研究を実施し、交差反応や接種期間の違いによる抗体反応などの科学的知見を集積し、有効性・安全性についての知見を得た。
- 経鼻ワクチンにより誘導される多量体抗体の有効性を示した。
- 重症急性呼吸促迫症候群(ARDS)の病態評価のバイオマーカーを確認した。
- 新型インフルエンザ対策に関する国内外における疫学、臨床効果のエビデンスをまとめ、公表した。また、新型インフルエンザ及び薬剤耐性インフルエンザの迅速診断キットの開発を進めた。

＜平成30年度に行っている主要な研究の概要＞

分野	研究課題名（年度）	研究代表者	H30年度研究費（千円）
実施体制・医療	高病原性鳥インフルエンザ感染症の臨床病理学的解析に基づく診断・治療に関する国際連携研究(H28-30)	中島典子（国立感染症研究所）	19,000
サーベイランス・情報収集	新興インフルエンザの出現予測を可能にする分子基板の開発（H30-R2）	川口 敦史（筑波大学）	5,000
	ウイルス性重症呼吸器感染症に係る診断・治療法の研究(H30-R2)	森島 恒雄（愛知医科大学）	23,100
予防・まん延防止	細胞培養インフルエンザワクチンに関する研究（H30-R2）	信澤枝里（国立感染症研究所）	11,300
	粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究(H28-30)	長谷川秀樹（国立感染症研究所）	55,000
	中国で発生した高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスのリスク評価並びにワクチン開発に資する研究（H30-R2）	河岡 義裕（東京大学）	19,200
医療	新型及び季節性インフルエンザワクチン株の選定に資するサーベイランスの強化とゲノム解析に関する研究(H30-R2)	小田切孝人（国立感染症研究所）	20,000

＜令和元年度以降の方針＞引き続き、厚生労働科学研究において、インフルエンザに関して、ワクチンの開発、ウイルスの分析、病原性の解明、予防、公衆衛生、診断、治療についての研究を行っていく予定である。特に、新型インフルエンザ発生時の公衆衛生学的対策が及ぼす社会的影響・効果、被害の予測に関する情報が不足しており、研究が必要であると考えている。

<政府行動計画の記載>

- (1)実施体制－3 国際間の連携 ⑥ 国は、国際的な連携強化を含む調査研究を充実する。
(5)医療－5 検査体制の整備 ① 国は、新型インフルエンザの発生に備えた迅速診断キットの開発を促進する。

<日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)>

「高病原性鳥インフルエンザ感染症の臨床病理学的解析に基づく診断・治療に関する国際連携研究」

研究代表者 中島 典子 (国立感染症研究所感染病理部)

研究費 19,000千円 (H30)

<研究の要旨>

○国内ではヒト感染事例がない高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)による感染、特に劇症型急性呼吸促迫症候群(ARDS)の病態解明と診断、治療に関する研究をエジプト(保健省中央研究所、スエズ運河大学)やベトナム(国立小児病院、バクマイ病院)など発生諸外国の医療・研究機関と協力して行う。

<研究の内容>

○“検体からの核酸精製が不要なDirect蛍光RT-LAMP法を利用した呼吸器感染症診断キット”を鳥インフルエンザ発生国の医療機関に導入し、臨床医師・検査技師らと連携して、アフリカ及びアジア諸国に普及させる基盤を作る。

○鳥インフルエンザの死因であるARDSを臨床病理学的に解析し、病態や発症機序の解明に必要な知見を得る。

○鳥インフルエンザの死因である重症ARDSの治療法を確立する。

<研究の成果と今後の方針> 本研究は3か年実施予定の3年目である。

○平成28年度より、ベトナム ハノイ市のバクマイ病院ICU科、呼吸器科、感染症科にインフルエンザ様症状で入院した患者の入院時の鼻ぬぐい液(上気道)、咽頭ぬぐい液/喀痰/気管支吸引液(下気道)を用いて、呼吸器感染症を引き起こすウイルスのうちインフルエンザウイルスを含む16種類前後のウイルスを迅速RT-LAMPキットを利用し、33種類の呼吸器感染病原体を検出した。Direct RT-LAMP法の結果と比較検討し、インフルエンザウイルスの型・亜型の検出においては、80-96%と高い陽性一致率であることが確認された。

○ベトナム国立小児病院の小児重症ARDS症例について解析対象患者のCriteriaを新たに設定し、インフルエンザ関連ARDS患者を優先的に重症ARDS患者データを集積し、インフルエンザウイルスの上皮細胞への感染性の有無が重症化の一因となることがわかった。また、ウイルスの重複感染がインフルエンザの重症化に関連している可能性が示唆された。

○小児ARDSの病原体とバイオマーカーに関する研究では、ARDS診断時に、気管吸引液中の病原体検索と血液中の21種類のバイオマーカー値を測定している。現時点でIFN- γ 、IP-10及びIL-10値が非生存者で生存者に比べ有意に高いことがわかった。さらにIP-10と酸素化の指標であるPaO₂/FIO₂比を組み合わせることによって、ARDS発症早期に、患者転帰を予測できる可能性が示唆されている。

○重症ARDSに対するヒト組み換えトロンボモジュリン(rhTM、リコモジュリン)投与の有用性の検討では、小児の重症ARDS/DICに対し抗炎症作用を介して病態改善を促す可能性が示唆された。ARDS類似病態である、特発性肺線維症の急性増悪に対して、rhTMが予後を改善することを見出した。また、ポリミキシンB-固定ファイバーカラム血液灌流(PMX)によるエンドトキシン吸着療法で予後が改善する可能性が示唆された。

＜政府行動計画の記載＞(2)サーベイランス・情報収集－3 調査研究 ② 国は、季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザに関する疫学、臨床、基礎研究や検疫等の対策の有効性に関する研究を推進し、科学的知見の集積を図る。

＜日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)＞

「新興インフルエンザの出現予測を可能にする分子基盤の開発」

研究代表者 川口 敦史（国立大学法人筑波大学 医学医療系）

研究費 5,000千円（H30）

＜研究の目的＞

○将来的に人への感染が危惧される鳥インフルエンザに対して、リスク評価指標を確立するため、アミノ酸残基の組み合わせを明らかにし、哺乳類適応を獲得して大流行を引き起こすと考えられるインフルエンザウイルスの出現予測を可能とする系を構築する。

＜研究の内容＞

1. ウイルスポリメラーゼの動的構造の解析
2. 生化学的・ウイルス学的手法による認識機構の解析
3. 適応変異を規定するアミノ酸残基のシグネチャーの同定

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の1年目である。

○平成30年は、ウイルスポリメラーゼの動的構造変化に関与するアミノ酸残基に変異が導入されることにより、ヒトへの感染が可能となる哺乳類適応株が生じることが示唆された。

○今後は、インフルエンザに対する感染防御に必須な炎症応答レセプター分子による感染体認識機構の解析を行い、鳥IAVとヒトIAVでどのように異なるのか明らかにする。

＜政府行動計画の記載＞(2)サーベイランス・情報収集－3 調査研究 ② 国は、季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザに関する疫学、臨床、基礎研究や検疫等の対策の有効性に関する研究を推進し、科学的知見の集積を図る。

＜日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)＞

「ウイルス性重症呼吸器感染症に係る診断・治療法の研究」

研究代表者 森島 恒雄（学校法人愛知医科大学）

研究費 23,100千円(H30)

＜研究の内容＞

1. インフルエンザの肺傷害に関する研究

AH7N9など高病原性インフルエンザの侵入に対応する診療指針の改定に向けた検討、小児重症肺炎の治療法の確立・診療指針の作成、インフルエンザ重症肺傷害の治療(ECMO)に関する検討、抗HMGB1抗体の臨床応用に向けた研究

2. MERSにおける肺傷害

遺伝子診断法の開発、血清診断法の開発、特異治療薬の開発、病態解明と治療薬の評価

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の1年目である。

インフルエンザ

- ① AH7N9及びAH5N1その他のヒトに影響を与えうるインフルエンザに関する中国における発生動向調査及びウイルス学的検討を行う。また、重症例の治療法の検討や死亡例の病理学的特徴などを明らかにし、それに基づいて日本における治療法を検討を行う。
- ② 既に公表している成人に対する診療指針について新たなエビデンスを加え検討する。ECMOなど最重症例に対する治療法について、従来の季節性インフルエンザの重症肺傷害とAH7N9に対する治療法の差異について検討する。
- ③ 臨床応用に向けて抗HMGB1抗体の基礎研究(既存の抗インフルエンザ薬との併用による相乗効果の検討(投与時期・投与量など))

MERS

- ① 流行地であるサウジアラビア現地の協力を得て遺伝子診断法(RT-LAMP法)の開発、モノクローナル抗体を用いたMERS特異的抗体検出法の開発を行う。
- ② 新規治療法開発に向け、モノクローナル抗体を応用した抗体薬、宿主プロテアーゼ阻害剤によるウイルス細胞侵入阻害剤の開発を行う。

＜政府行動計画の記載＞(4) 予防・まん延防止－2－1 研究開発 ① 全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指し、細胞培養法など新しいワクチン製造法の研究・開発を促進する。

＜日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)＞

「細胞培養インフルエンザワクチンに関する研究」

研究代表者 信澤 枝里 (国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター)

研究費 11,300千円(H30)

＜研究の目的＞

○インフルエンザ対策上有効な細胞培養インフルエンザワクチンを迅速かつ安定して供給するために必要な基盤を確立する。

＜研究の内容＞

1. 細胞培養ワクチン製造株の作製基盤の確立
2. 細胞培養ワクチン中のHA抗原量測定法の改善
3. 細胞培養ワクチンのヒトに対する安全性、有効性の評価

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の1年目である。

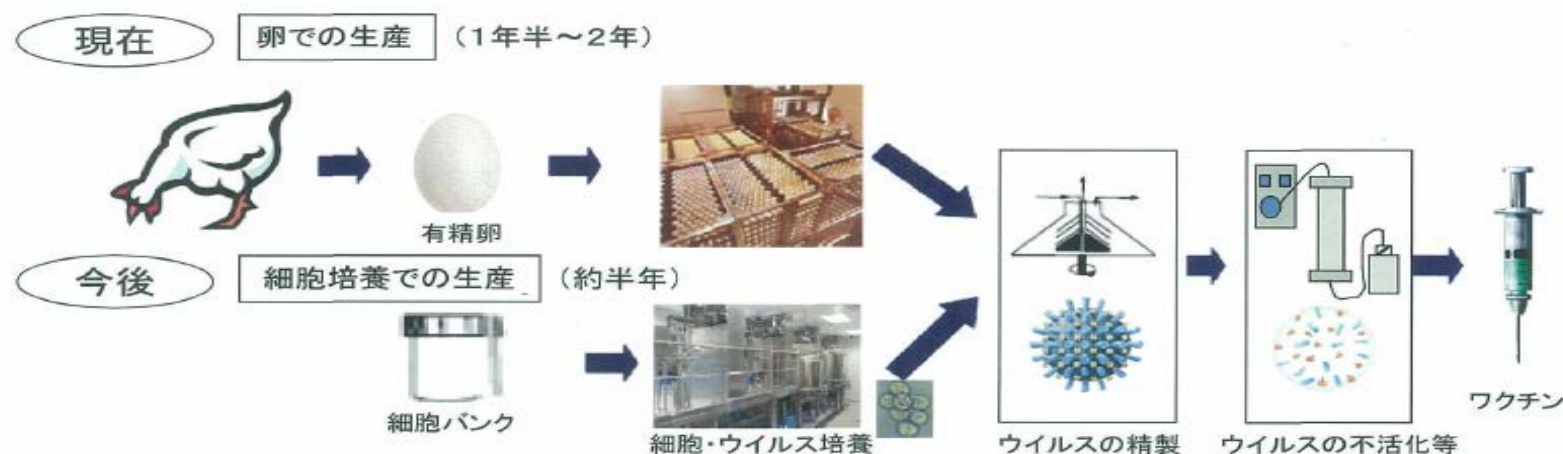
- ① 臨床検体からのウイルス分離法の改良、ワクチン製造株開発法の改善を行い、ワクチン製造株の免疫原性(ワクチン株で誘導される抗体の流行株に対する反応性)に関する検討
- ② 現行の一元放射免疫拡散(SRD)試験法の改良、代替法の検討(各社ごとに異なる細胞で製造されるワクチンのHA抗原量を迅速かつ正確に測定する系を確立する)
- ③ 細胞培養H7N9備蓄ワクチン(IDCDC-RG56N株)の一部を用いて、医師主導治験の実施

<政府行動計画の記載>

(4) 予防・まん延防止－2－1 研究開発 ① 国は、新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が決定されてから6か月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指し、細胞培養法など新しいワクチン製造法や、経鼻粘膜ワクチン等の投与方法等の研究・開発を促進するとともに、生産ラインの整備を推進する。また、これらのワクチン開発に合わせて、小児への接種用量についても検討を行う。

○細胞培養法を開発することにより、現在の鶏卵培養法では1年半～2年を要する全国民分のワクチン生産期間を約半年に短縮できる。

○平成30年度までに全国民に接種可能なワクチンの生産体制の確保ができた。(小児用ワクチン接種用量を考慮)



採択事業者名	ワクチン生産量 (生産開始後半年で見込まれる生産量)	現状
一般財団法人化学及血清療法研究所 (現: KMバイオロジクス株式会社)	5,700万人分	H5N1ワクチン及びプロトタイプワクチンの薬事承認取得
武田薬品工業株式会社	3,300万人分	H5N1ワクチン及びプロトタイプワクチンの薬事承認取得
北里第一三共ワクチン株式会社 (現: 第一三共バイオテック株式会社)	2,300万人分	H5N1ワクチンの薬事承認取得、プロトタイプワクチンは薬事申請予定

※プロトタイプワクチンとは、パンデミックワクチンの迅速な開発・製造のため、ウイルスに応じて製造株の変更(H5N1以外の亜型への変更も含む)を想定した模擬ワクチン

＜政府行動計画の記載＞(4) 予防・まん延防止－2－1 研究開発 ① 経鼻粘膜ワクチン等の投与方法等の研究・開発を促進する。

＜日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)＞

「粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究」

研究代表者 長谷川 秀樹 (国立感染症研究所感染病理部)

研究費 55,000千円(H30)

＜研究の目的＞

○季節性インフルエンザの流行を抑え、更には新型インフルエンザに対応できる粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発及び実用化を目標とする。

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の3年目である。

○平成27年度までの厚生労働科学研究(平成27年度からはAMED委託研究開発)で得られた以下の成果を踏まえて、今回の研究が立案されている。

ー全粒子経鼻インフルエンザワクチンは、感染の場となる上気道粘膜局所に分泌型IgA抗体を誘導し、感染自体を防ぐ効果が高いことが明らかになっている。

ー全粒子経鼻インフルエンザワクチンによって誘導される分泌型IgA抗体は、抗原性の異なるウイルスに対しても交叉防御効果があることが知られている。

ー健康成人ボランティアを募った経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの臨床研究を実施し、ヒトにおいても経鼻ワクチン接種により中和抗体を鼻腔領域内に誘導可能であることを実証してきた。

○サブユニット型経鼻インフルエンザワクチンの効果について、動物実験・臨床試験での検討を進め、その粘膜免疫の誘導機構、免疫の多様性について検討を進める。

○新たな抗原製造過程、新規抗原およびアジュバントについての検討・探索を進める。

○経鼻インフルエンザワクチンについて、企業治験(第Ⅱ相)が完了し、現在企業治験(第Ⅲ相)を実施中である。

＜政府行動計画の記載＞(4) 予防・まん延防止－2－1 研究開発 ①国は、新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が決定されてから6ヶ月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指し、細胞培養法など新しいワクチン製造法や、経鼻粘膜ワクチン等の投与方法等の研究・開発を促進するとともに、生産ラインの整備を推進する。また、これらのワクチン開発に合わせて、小児への接種用量についても検討を行う。

＜日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)＞
「中国で発生した高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスのリスク評価並びにワクチン開発に資する研究」
研究代表者 河岡 義裕（国立大学法人東京大学 医科学研究所）
研究費 19,200千円 (H30)

＜研究の目的＞

H7N9鳥インフルエンザを起因とする新型インフルエンザ・パンデミックに備えた対策を講じるため、既存の抗インフルエンザ薬の有効性や試作ワクチンの免疫原性、交差免疫性を検証する。

＜研究の内容＞

1. 高病原性H7N9鳥ウイルスの性状解析
2. 抗インフルエンザ薬の高病原性H7N9鳥ウイルスに対する効果の検証
3. WHOワクチン推奨株をもとに作製した不活化ワクチンの免疫原性及び交差免疫性の解析

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の1年目である。

- ① 2016年の高病原性H7N9鳥ウイルスヒト分離株(GD3株)とは遺伝的に異なる高病原性H7N9鳥ウイルスの性状を解析し、同ウイルスのパンデミックポテンシャルを明らかにすることを目標とする。
- ② GD3株とは遺伝的に異なる高病原性H7N9鳥ウイルスに対して既存の抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害薬及びポリメラーゼ阻害薬)が有効であるのかどうかを動物モデルで明らかにすることを目標とする。
- ③ WHOのワクチン推奨株をもとに作製した試作不活化ワクチンの免疫原性、交差免疫性を明らかにすることを目標とする。

＜政府行動計画の記載＞(5)医療－7 国は、抗インフルエンザウイルス薬の効果やウイルス薬剤耐性についての研究や情報収集を行う。

＜厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業＞

「新型及び季節性インフルエンザワクチン株の選定に資するサーベイランスの強化とゲノム解析に関する研究」

研究代表者 小田切 孝人(国立感染症研究所)

研究費 20,000千円 (H30)

＜研究の目的＞

○国内外協力機関(国内:地方衛生研究所、海外:WHOインフルエンザ協力センター)と連携し、新型及び季節性インフルエンザ株サーベイランス体制の強化と薬剤耐性株の同定法を含むウイルス解析法の改良及びその技術移転を実施する。これにより、適切なワクチン株検索網を拡充する。

○改正感染症法の施行を踏まえ、流行株及び臨床検体の収集力を向上させ、ワクチン製造用種ウイルスを国内外機関へ安定供給できる体制を構築する。

○WHO世界インフルエンザ監視対応機構(GISRS)の中核センターとして、WHO施策へ直接的に参画し、国際連携基盤を活用してパンデミックリスクの高いウイルス、検体、情報の迅速入手ルートを維持する。これによって、我が国の新型インフルエンザ対策に貢献する。

＜研究の内容＞

○国内外協力機関との連携、技術協力を背景に、季節性及び動物由来インフルエンザウイルスの収集網を維持し、流行ウイルスの解析、薬剤耐性株の解析などを通して、ワクチン候補株を検索し、ワクチン株選定を支援する。

○分離株の解析法の改良及び国内外の流行株の抗原解析、遺伝子解析などにより抗原変異株のモニターを実施する。また、新規薬剤に対する感受性検査系の構築と精度管理を行う。

○ワクチン接種後ヒト血清と流行株との交差反応性をもとにしたワクチンの有効性の評価を行う。

＜研究の成果と今後の方針＞ 本研究は3か年実施予定の1年目である。

○海外WHOインフルエンザ協力センターと連携して、WHOワクチン推奨株の選定を支援した。また、国内ワクチン株の検索と選定を行い、ワクチン株の決定を支援した。国内流行株及び薬剤耐性株の性状解析を実施。それらの情報をWHOや国内外へ情報発信した。

○抗原性解析が困難となっているA(H3N2)ウイルスの解析法の改良を行った。

○流行株に対するワクチン接種後ヒト血清の交差反応性を評価した。この結果をワクチン株選定に反映させた。

○ヒト及びブタのA(H3N2)ウイルスの遺伝子配列の解析を実施した。培養細胞におけるウイルスの増殖性と糖鎖修飾の関連性を調査中。

○感染症法改正により、臨床検体や流行株の収集基盤が強化されることを受けて、我が国からもワクチン製造候補株を国内外に向けて安定供給する。

○WHOインフルエンザ協力センターとしてGISRSによるサーベイランス体制の改善に参画し、東アジア諸国への技術支援を継続する。これにより、パンデミック発生の緊急時に情報と原因ウイルス、検体の優先的な提供が受けられ、我が国の新型インフルエンザ対策に反映させる。

○流行ウイルスの性状変化に応じた解析法の改良と現在開発中のウイルス変異予測系の構築プロジェクトに参加し、サーベイランスから支援する。