REBIND
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
Repository of data and biospecimen of infectious disease

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～

共催：国立国際医療研究センター / 国立感染症研究所

日時 2022年6月1日(水) 13:00-15:00

目 次

開会のご挨拶

福島 靖正 医務技監 …… 02
（厚生労働省）

脇田 隆字 所長 …… 02
（国立感染症研究所）

國土 典宏 理事長 …… 02
（国立国際医療研究センター）

ご講演

1 REBINDの紹介・概要 …… 03
泉 和生 部長（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）

2 REBINDにおけるバイオリスク管理 …… 05
花木 賢一 部長（国立感染症研究所 安全実験管理部）

3 COVID-19 疫学調査から見えること …… 07
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 コロナウイルスの進化 …… 11
佐藤 佳 教授（東京大学医科学研究所）

閉会のご挨拶

杉山 温人 病院長 …… 16
（国立国際医療研究センター病院）

開会のご挨拶

厚生労働省

福島 靖正
医務技監

これまで国内外の研究機関でワクチンや様々な治療薬の研究が行われ、その一部は実用化に結びついている。また、ウイルス変異が進む中、厚生労働省では現場で得られた様々な疫学・臨床データに基づき変異株の特性を踏まえた対策を講じてきた。医療現場の尽力や国民の協力があって、これらの取り組みは一定の成果を上げてきたと考えているが、感染再拡大を防ぎながら、社会経済活動を再開させていくには最大限の警戒をし、引き続き様々な策を講じていく必要がある。より安全で有効な治療薬やワクチンの開発が求められており、質の高いデータや生体試料をより多く迅速に集め、効率的に利活用できる環境を構築していくことが極めて重要である。2021年4月に開始した新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリは、厚生労働省から国立国際医療研究センターに委託している事業であり、国立国際医療研究センターと国立感染症研究所が連携し、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の参画を得て、運営が行われている。多くの研究所や大学の方々が情報や試料に容易にアクセスできることにより、我が国の新型コロナウイルス感染症に関する研究開発をより一層推進していくという狙いがある。すでに14の医療機関等が参加し、登録症例数も順調に増えており、利活用可能な同意を得ている検体の保管も始まっていると承知している。また、2022年4月には厚生労働省から各自治体に対し、それぞれの管内の第一種及び第二種指定医療機関への本事業への参画を依頼する事務連絡を発出しており、今後の協力機関の増加を期待している。厚生労働省としてはREBINDを日本における新興・再興感染症のナショナルデータベースとして発展させるべく、引き続き支援していく。このセミナーを契機とし、本事業がますます発展することを期待している。

国立感染症研究所

脇田 隆字
所長

新型コロナウイルス感染症の流行からすでに2年以上が経過した。変異株の相次ぐ流行もあったが、2022年6月1日時点では流行は一見落ちついているようにも感じる。実際には2021年夏の感染ピーク時よりも感染者数はまだ多いが、すでに医療へのインパクトでは入院者数、重症者数が減少し、社会を動かしていく局面に来ていると感じている。一方でコロナ以外にも2021年のRSウイルス感染症の小児の国内流行があり、2022年に入り、海外でも原因不明小児急性肝炎、サル痘の流行、オーストラリアでのインフルエンザ症例の増加などがあり、今後様々な新興・再興感染症の蔓延を予感させる。これまで我が国では新たな感染症の流行に対し、臨床情報、病原体情報や検体を収集し、迅速に評価分析する仕組みは十分でなく、またその情報をオールジャパンで研究しそのデータを感染症対策に十分活かせてこなかった反省がある。この反省が本データバンク事業の基盤となっていると認識している。国立国際医療研究センターと国立感染症研究所が連携し、検体とデータを一元化するプラットフォームを構築し、このプラットフォームを全国のアカデミアや企業の専門家に利活用していただき、研究開発に活かしていく仕組みができることは大変期待が大きいと認識している。新しい試みには様々な困難が予想されるが、関係者が一丸となって協力し、このデータバンク事業が成功できるように国立感染症研究所としても取り組んでいく。本日のセミナーではREBINDの進捗を共有するとともに、この事業の利活用が期待される研究者の皆さまの素晴らしい話が伺えることを楽しみにしている。

国立国際医療研究センター

國土 典宏
理事長

2020年1月に中国武漢市からの帰国者を受け入れた当初から、国立国際医療研究センターでは軽症から重症まで多くのコロナ患者の診療を行ってきた。受け入れた入院患者は1600名を超え、診療と並行して多くの患者から提供された貴重なデータや生体試料を備蓄・整備・保存するとともに、基礎研究や臨床研究、診断法・治療法などの研究開発については職員が一丸となり取り組んできた。特にCOVID-19に関するレジストリ研究については全国の705施設から5月23日の段階で6万例を超える患者臨床情報を集積し、その解析結果を逐次報告してきた。本研究で蓄積されたCOVID-19の臨床情報はその少なからぬ部分が本日紹介する新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ、通称REBINDに引継がれ、アカデミア及び企業の研究者の方々に利活用できるよう整備を進めている。REBINDは全国の医療機関から新興・再興感染症の臨床データと検体を収集し、研究者の先生方の様々な研究に利活用していただくバンキング事業である。2022年5月までに全国14医療関連施設が参加し、登録症例数も順調に増加していることから、COVID-19をはじめとする新興・再興感染症の病態解明研究や新たな予防法、診断法、治療法の開発の推進に役立てると考えている。現在、運用しながら広く利活用いただけるような体制構築を進めているが、研究開発に必要なデータ・試料を迅速に提供していきたいと考えている。本セミナーでの研究成果の共有と討議がこれからの新興・再興感染症対策がオールジャパンの体制で展開していく第一歩となることを願い、挨拶とさせていただく。

REBINDの紹介・概要

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 部長

（略歴）
1988 年　東京大学 理学部 数学科 卒業
1997 年　東京大学 医学部 医学科 卒業
2011 年　国立国際医療センター 臨床研究支援室長
2013 年　医薬品医療機器総合機構（PMDA）主任専門員
2015 年　日本医療研究開発機構（AMED）難病研究課 課長
2017 年　国立国際医療研究センター 臨床研究センター
臨床研究企画戦略部長等を経て、2021年より現職。

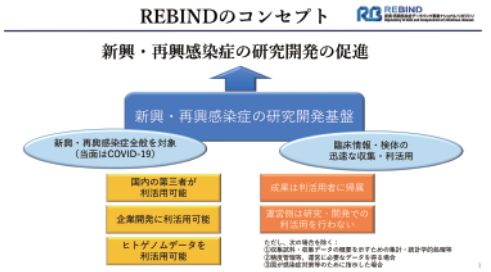
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界各地で急速に感染が拡大してパンデミックに至り、その病原体ウイルスSARS-CoV-2は変異を繰り返しながら世界的な感染拡大と収束を繰り返している。今後の新興・再興感染症の発生時に迅速に対応するには、バイオバンクやデータセンターを結合した感染研究・開発インフラを整備し、臨床情報や生体試料を研究・開発に迅速かつスムーズに活用できるようにすることが必要である。そのため、厚生労働省は、COVID-19を含む新興・再興感染症一般を対象として、診療情報と生体試料を収集し、研究・開発に利活用できるナショナル・リポジトリ（REBIND）を構築することを決定し、2021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の概要と現状を紹介する。

REBINDの目的

本事業の目的は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）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とるべく、臨床情報・検体等を速やかに収集して、疾患の重篤度や感染力を評価する等、診療に資する情報を把握し、検査方法や治療薬・ワクチン等の研究開発の基盤となる仕組みの整備を行うことである。

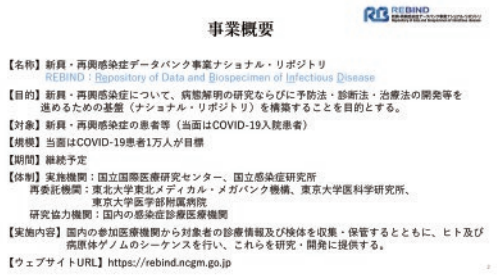
REBINDのコンセプト



スライド1

REBINDのコンセプトを、スライド1に示す。REBINDは、新興・再興感染症全般を対象として、臨床情報・検体の迅速な収集・利活用を行うための研究開発基盤である。当面はCOVID-19を対象疾患とする。国内の第三者が利活用可能で、学術研究のみならず企業の製品開発にも使用できる。また、ヒトゲノムデータ（遺伝子情報）の解析も行うことができる。利活用によって得られた成果物は利活用者に帰属し、運営側では研究開発での利活用を行わないことをフィロソフィーとしている。（ただし、運営のために必要な場合や、国から感染症対策等のために指示が出された場合は、運営側が情報・試料を使用することがある。）

事業概要と実施体制


事業概要

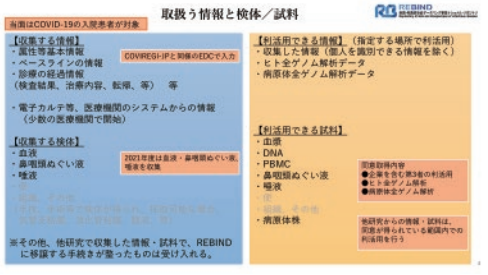
【名称】新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ
REBIND：Repository of Data and Biospecimen of Infectious Disease
【目的】新興・再興感染症について、病態解明の研究ならびに予防法・診断法・治療法の開発等を進めるための基盤（ナショナル・リポジトリ）を構築することを目的とする。
【対象】新興・再興感染症の患者等（当面はCOVID-19入院患者）
【規模】当面はCOVID-19患者1万人が目標
【期間】継続予定
【体制】実施機関：国立国際医療研究センター、国立感染症研究所
再委託機関：東北大学東北メディカル・メガバンク機構、東京大学医科学研究所、東京大学医学部附属病院
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

スライド2

スライド3

事業概要をスライド2に、実施体制をスライド3に示す。本事業の日本語での名称は、『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』であり、英語表記の“REpository of Data and Biospecimen of INfectious Disease”を略した呼称が“REBIND”である。実施体制としては、厚生労働省より国立国際医療研究センターが直接業務委託を受ける形で、厚生労働省の「施設等機関」である国立感染症研究所も運営に携わる。さらに東北大学東北メディカル・メガバンク機構、東京大学医科学研究所及び東京大学医学部附属病院が運営協力に参加し、情報・検体の収集について国内の感染症診療に携わる医療機関にも参加いただいている。

取り扱う情報と検体・試料

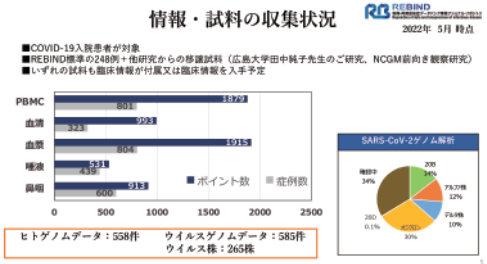


スライド4

COVID-19において取り扱う情報と検体・試料を、スライド4に示す。患者の属性や診療情報等はCOVID-19のレジストリ研究であるCOVIREGI-JPと同様のEDCで入力する。その他に、医療機関での将来的な労力の削減や情報の正確性の向上を目指し、電子カルテやレセプトシステムから半自動的に情報を収集する方法の導入も検討している。収集している検体は、血液、鼻咽頭ぬぐい液、唾液であるが、他の検体も検討中である。また、他研究で収集された情報・試料に関してもREBINDに移譲する手続きが整ったものは受け入れることとしている。

情報・試料は、基本的に長期保存を目的とする試料以外について利活用することが可能である。収集した情報・試料から取得したヒト全ゲノム解析データ、病原体全ゲノム解析データも利活用できる。血液検体からは血清、DNA、PBMCなども調製して利活用可能にしている。鼻咽頭ぬぐい液や唾液などから病原体株が分離できた場合は、この病原体株も利用できる。

情報・試料の収集状況



スライド5

これまでにREBINDで収集された情報・試料を、スライド5に示す。全てCOVID-19入院患者が対象で、REBIND標準の収集が248例で、他研究からの移譲試料も存在する。いずれの試料も、臨床情報が付属するか入手予定となっており、すべてがデータ付きの試料となる。

まとめ

本講演では、利活用の手順を含めて、REBINDの概要と現状を説明した。

質疑応答

Q **REBINDの試料提供で唾液が200μLのようにみえました。すぐに試料がなくならないでしょうか？**

A ご質問ありがとうございます。唾液は、標準的な手順では、2時点で採取し、採取1時点につき、2mlを採取することとしています。この場合、長期保管分を除き、分注、凍結融解時の減損を考慮しても、被験者当たり8回の提供が可能と考えています。また、試料の提供は、原則として50例以内としていますので、一定の提供要望には対応できるものと考えています。利活用の要望や状況を見ながら、提供方法は適宜検討して参ります。

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 部長

（略歴）
1994年　東京農工大学農学部獣医学科卒業、獣医師
　　財団法人化学及血清療法研究所、研究員
2000年　国立国際医療センター研究所、流動研究員
2001年　科学技術振興事業団、科学技術特別研究員
2002年　日本学術振興会、科学技術特別研究員
2004年　東京大学、大学院医学系研究科、助手/助教
2009年　東京大学、大学院医学系研究科、講師
　　岩手医科大学、大学院医学研究科、准教授
2015年　国立感染症研究所、動物管理室、室長
2020年　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、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の講習内容を抜粋して紹介する。

REBINDでは、臨床検体を含む病原体等を取り扱う方々に病原体等取扱講習を受講して頂いており、内容としては7項目あり、それらの自習を経て、理解度テストを受けて合格すると修了としている（スライド1）。

病原体等取扱者講習
（REBIND事業参加コース）

	項目	ページ
	はじめに	3
1	バイオリスク管理と注意すべき点	4
2	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
3	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
4	病原体等の安全な取扱いの基本	29
5	安全キャビネットの使用方法	33
6	臨床検体、及び病原体等の輸送について	39
7	病原体等の消毒・不活化について	67
	理解度テスト（10問）	

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

スライド1

バイオリスクの除去・低減（バイオセーフティ対策）

バイオリスク管理とは、バイオリスクの除去・低減対策を講じることであり、バイオセーフティ対策と言い換えることができる。具体的には、作業者自身が感染しない、関係者に感染させない、環境中に病原体を出さないことへの対策である。そのために、起こり得る災害を予測分析して情報を交換・共有し、必要なハード面の対策、ソフト面でのルールを策定し、万一のミスや事故への対策を講じ、作業者等の教育訓練を行う。実践すべき事項として、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の6項目がある。本講演では、上記の①、②、⑤について説明する。

①感染の過程の理解

感染の過程には、病原体と感受性宿主があり、感染経路が必要となる。そこで、感染を防ぐには、病原体の消毒、殺菌、滅菌等を行い、マスク等の防護具の着用、安全キャビネット等の使用、適切な実験手技を用いること等で感染経路を遮断する。感受性宿主にはワクチン接種による免疫力の増強、栄養状態を良好に保つ等により抵抗力を付与する。これらの対策は、病原体毎に有効な方法を検討して実施することが必要である。

②病原体封じ込めの基本

作業者自身が感染しない、関係者に感染させない、環境中に病原体を出さないための対策として、病原体を安全に取り扱うための微生物実験手技の実践がある。このことに加え、

作業者自身の防御と実験環境及び実験室外の人を守るための対策を実践する。微生物実験手技では、ボルテックス操作、遠心操作、ピペット操作、注射器操作、白金耳操作等において、どのような場合にエアロゾルが発生し、その発生を軽減する方法と対策を理解して実施する。個人防護具(PPE)については手袋・マスク・実験衣、靴カバー、顔面保護具、ゴーグル、その他のPPEを用いて身体を覆い、露出部分を最小限にすることで病原体への暴露リスクを減らす。安全キャビネットについては、クラスIからクラスⅢのものがある。全てのクラスにおいて、キャビネット内の空気はHEPAフィルタを介して排気される。安全キャビネットと外見上非常に似たものにクリーンベンチがある。クリーンベンチはHEPAフィルタでろ過した清浄空気をキャビネット内に供給するが、排気では特段の処理をしない。そのためクリーンベンチで病原体を取り扱った場合は、作業者と実験環境が病原体で汚染される。クリーンベンチの中には安全キャビネットと区別が難しいものがあるので、仕様説明書で確認する必要がある。なお、一般的に安全キャビネットにはバイオハザード標識が表示されているので、標識の有無が判断材料の一つとなる。

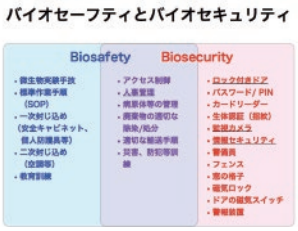
⑤バイオセーフティ技術の教育と訓練

PPEを正しく装着し、安全キャビネットの使用に際しては事前の性能検査とUVランプが適正な性能を発揮しているかを確認し、作業台を事前消毒した後にファンを動かし5分以上換気をしてから作業を始める。使用にあたり、中に入れる器具等のゾーニング・配置を行う。作業終了後は廃棄物を処理し、内部を消毒した後に終了運転として15分以上ファン換気をする。これらの使用方法に加えて、作業中に病原体等をキャビネット内で漏出した場合の具体的な対処法についての教育を行う。作業終了時、実験室からの退出時の注意事項についても教育を行う。なお、実験室・検査室の運用マニュアル(SOP)は機関毎に制定し、それに則って実施することが肝要となる。また、病原体暴露時の基本的応急措置等についても教育・訓練の中に含める。病原体の管理について、生物テロに使用される恐れのある病原体等は感染症法により規制されている。一種病原体は所持等の禁止、二種病原体は所持等の許可、三種病原体等は所持等の届け出、四種病原体等は基準の遵守が求められる。REBINDで扱っている新型コロナウイルスは四種病原体、現在話題となっているサル痘ウイルスは三種病原体である。

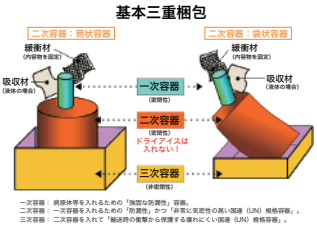
バイオセキュリティ対策

バイオリスク管理においては、バイオセーフティに加え、悪意のあるものから病原体を守るハードウェアとソフトウェアから成るバイオセキュリティ対策も必要となる。

バイオセーフティとバイオセキュリティ両方に関わる事項をスライド2に示す。この中から、適切な輸送手順についての概要を紹介する。



スライド2



スライド3

病原体輸送は、その手段により規制の根拠が変わる。陸上輸送は「感染症法」、航空輸送は「航空法」及び国際航空運送協会(IATA)の「航空危険物規則」、海上輸送は船舶安全法に基づく国交省令の「危険物船舶運送及び貯蔵規則」に則る必要がある。事例の多いと思われる陸上輸送は感染症法により規制され、適用対象は臨床検体を除く特定病原体等である。梱包はカテゴリーA感染性物質輸送と同様であり、国連規格容器を使用した基本三重梱包、国連番号、正式輸送品目名、Class 6.2の危険性ラベル、荷送人情報、荷受人情報、24時間対応可能な責任者の連絡先の表示が必要となる。また、特定一種から三種病原体等に関しては、各都道府県公安委員会への届け出が必要となる。搬送ルートと通過予定時間を届け出る必要があるが、実質的には許可申請に近く、手続きに1週間以上を要することに留意する必要がある。スライド3に基本三重梱包の概要を示す。一次容器はスクリューキャップ式チューブである。スナップ式は一次容器としては推奨されない。スクリューキャップは緩まないようにテープ等でシールする。二次容器は一次容器を保護する防漏型容器で、ボトルタイプまたはパウチ袋タイプの輸送容器を用いる。この容器にはドライアイスを入れないことが肝要である。二次容器と三次容器との間には内容物リストを挿入するが、二次容器と三次容器は決められた組み合わせがあり、それらを徹底遵守する必要がある。また、カテゴリーAの感染性物質の輸送には必ずカテゴリーA用の容器、カテゴリーBの感染性物質の輸送にはカテゴリーB用またはA用の容器を用いる。ラベル表示は運送会社のルールや法令等に従う。新型コロナウイルスの場合、必ずカテゴリーAの容器を用いる。カテゴリーAでは、上述の法律や規則で定められた危険性ラベルの貼付、UN2814 Infectious substance, affecting humansの表示が必要である。

病原体等取扱者講習(REBIND事業参加コース)では、講習自習後に10問の理解度テストを受けて頂いている。上述の輸送に関する設問に加え、バイオリスク管理上では常識と考えられるテーマについても意外に不正答率が高い印象を受けた。病原体等の取扱者には配布資料にて適宜、復習をして頂きたいと思っている。

COVID-19 疫学調査から見えること

広島大学
理事・副学長
大学院医学系研究科
疫学・疾病制御学
田中 純子 教授

（略歴）
1980 年　お茶の水女子大学　卒業
1981 年　広島大学 医学部 衛生学 助手
1989 年　広島大学 医学博士
1991 年　米国ミネソタ大学 公衆衛生学部 客員助教授（短期）
2009 年　広島大学 大学院 疫学・疾病制御学 教授
2020 年　広島大学 理事・副学長 就任
2021 年　広島大学 Distinguished professor
日本学術振興会学術システム研究センター専門研究員（2015-2019）
日本学術会議連携会員（2017-）など

研究調査の背景

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」が開始した。広島県からの委託を受けて、感染拡大初期の県内の行政検査体制への協力やアカデミアならでは専門性を生かして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しようとするものである。令和3年度にはその成果を基に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、行政とアカデミアの連携を継続することになった。また、AMED研究事業で構築した「広島COVID-19統合データベース」から、2022年3月18日付けで、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）に唾液検体241件を提供することができた。

AMED研究事業では、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 という3つの柱を掲げ、それぞれに紐付く、研究課題N1:感染症指定医療機関の医療従事者におけるワクチン接種後の抗体価評価 N3-2:一般集団（大学）学生・職員を対象としたワクチン接種後の抗体保有率とその推移 N4:無作為抽出された一般住民（同一対象者）への抗体価調査（計5回） N5:感染疑い例への行政検査 N7:指定医療機関の入院時検体・患者情報の解析および退院後の後遺症観察調査 N8:人間ドック N9:介護施設 N10:多施設医療従事者を対象としたワクチン接種後の抗体保有率大規模調査 を実施している。

各研究課題の一覧を、スライド1に示す。

スライド1

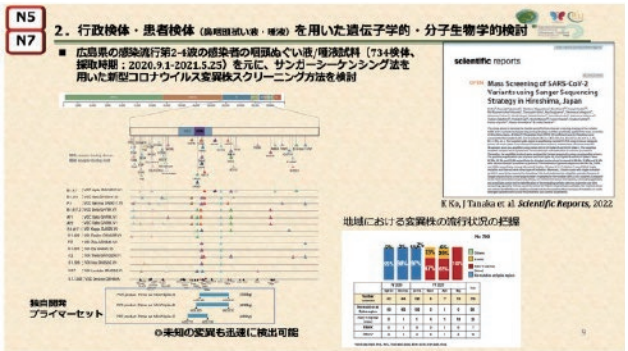
本講演ではその中から抜粋して、その調査内容と成果を紹介する。

行政検体・患者検体を用いた遺伝子学的・分子生物学的検討

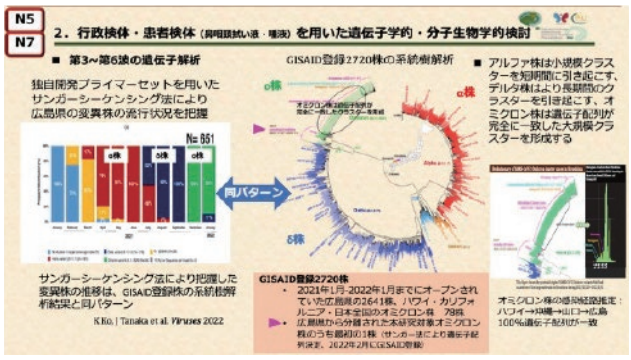
COVID-19感染疑いに対する行政検査のうち提供可能であった残余検体【N5】およびCOVID-19指定医療機関に入院・退院後フォローアップ時の残余検体【N7】のうち同意を得たものを対象に、ウイルス遺伝子配列解析や系統樹解析による変異株の同定解析等を実施し、地域における変異株の流行状況の把握を行った。広島県の第1、2波感染拡大時の感染者の咽頭ぬぐい液（68検体、時期: 2020.3.19-8.3）を対象とし、部分遺伝子解析をGISAID clade分類により決定した結果、68検体中、1検体（1例目）のみがアジア系統株であり、以降65検体は欧州系統株であることを明らかにした（2検体は判定不能）。また、日本の約600検体に広島のシーケンスデータを載せる系統樹解析により、広島県への流入感染経路の検討を行った。

サンガーシーケンシング法によるスクリーニング方法の開発

第2-4波感染拡大時での変異株に対しては、特異的な部所のPCR検出に代わり、独自のプライマーを用いたサンガーシーケンシング法による変異株スクリーニング方法を開発した。第3-6波感染拡大時では変異箇所が広範なオミクロン株が登場し、プライマーを幅広く設定することでBA-1からBA-5の検出を可能とした。また、サンガーシーケンシングは、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が可能なケースが多く、幅広いプライマー設定により未知の変異箇所も把握可能となり、早期アラート発出にも利用可能な方法であると提案した（スライド2:図下左）。



スライド2

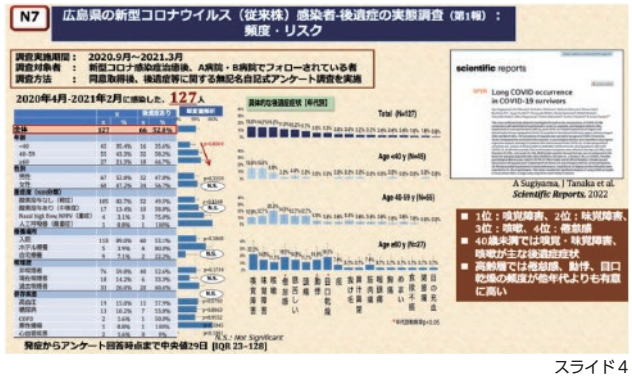


スライド3

このサンガーシーケンシング法により検出したアルファ株、デルタ株、オミクロン株への推移割合は、GISAIDにすでに登録されている広島県2720株の系統樹解析の結果と合致していた（スライド3:左と中央のグラフ）。アルファ株は小規模クラスターを短期的に引き起こし、デルタ株では中等度規模のクラスターが起きているが、これに対しオミクロン株は遺伝子配列が完全に一致した大規模クラスターを形成する可能性が見て取れた。遺伝子が100%一致するウイルスの登録された時期と場所を追うことで、広島県第6波のオミクロン株の初期の感染経路はハワイから沖縄、山口を得て広島に入ったと推定された（スライド3:右のグラフ）。県ごとの行動制限を考える際に有効な情報のひとつである。

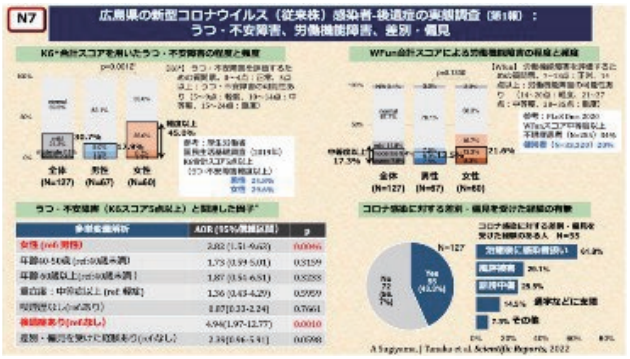
感染者の後遺症実態調査

【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。

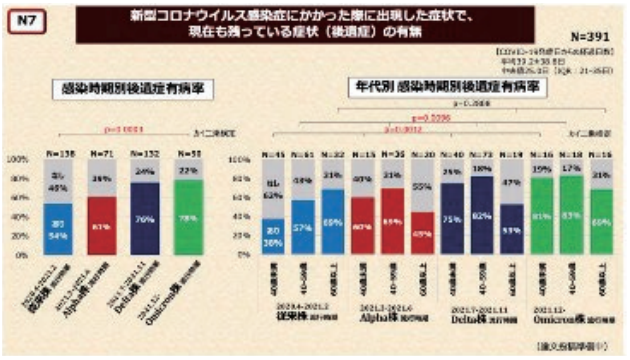


スライド4

ご講演



スライド5

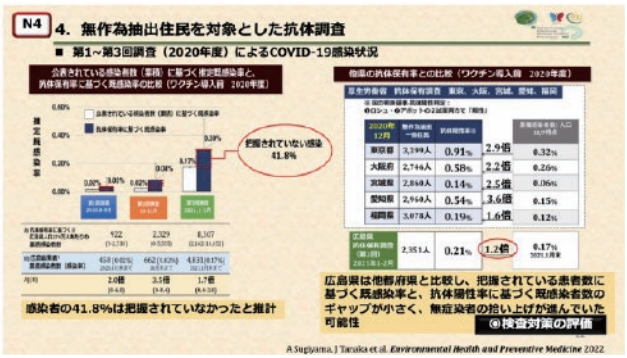


スライド6

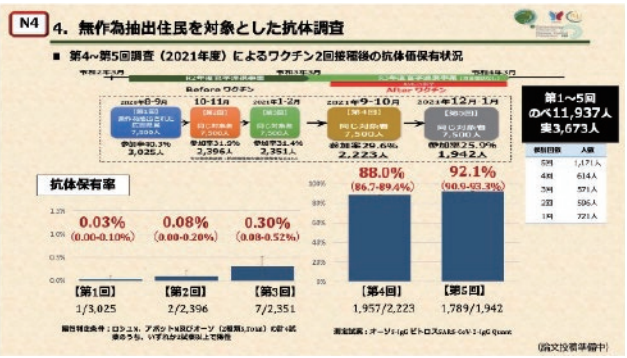
従来株感染者127名の後遺症調査では、年齢が高い集団では後遺症の有病率が高く、高齢者群での倦怠感・動悸と、若年層群での味覚・嗅覚障害が高いことが特徴的であった（スライド4:上の図左）。また、同時に行ったうつ・不安障害の程度と労働機能障害の調査では（スライド5:上の図右上）、労働機能障害レベルは健常者を対象とした既存の結果と同程度であったが、K6スコアによるうつ症状軽度以上の割合は、女性では45%に達していた。一方、従来株流行時期の後遺症有病率は54%に対して、オミクロン株流行時期では78%であり、年代別では、従来株流行時期は高齢者で後遺症有病頻度が高かった一方、アルファ株以降の変異株流行時期では40-59歳の中高年齢層の後遺症有病率が高いことを特徴とした（スライド6:上の図右下）。また、オミクロン株流行時期の具体的な後遺症の症状は、せき、喉の痛み、たんなど普通の風邪症状が多く、デルタ株流行時期では、嗅覚・味覚障害と、抜け毛症状が特徴的である。

無作為抽出された住民を対象とした抗体検査

【N4】は、無作為抽出により選出した住民7,500人を対象とした複数回にわたるCOVID-19抗体保有率調査である。ワクチン導入前の令和2年度に3回（8-9月、10-11月、翌1-2月）、ワクチン導入後の令和3年度に2回（9-10月、12-翌1月）の計5回実施し、複数の測定系による抗体測定（定性・定量、S抗体、N抗体）を実施した。令和2年度調査では、1回目と比較し3回目には抗体保有率が約10倍の値を示した。また、抗体陽性率に基づく県内感染率と、県に登録された感染者数から推定した感染率を比較すると、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。一方、国が複数の県で行った抗体調査結果と比較すると、広島県は把握されている患者数に基づく既感染率と、抗体陽性率に基づく既感染者数のギャップが小さく、無症状感染者の拾い上げが進んでいた可能性もあると考えられた（スライド7:下の図左）。



スライド7



スライド8

ワクチン導入後に実施した令和3年度調査（第4回、第5回）では、S抗体陽性率は88%、92%であった（スライド8:上の図右）。第4回調査で、S抗体陽性かつ自然感染を示唆するN抗体陽性を示したのは30代に多く見られ、N抗体陽性16人のうち8人は2回目のワクチンを接種する前に感染していた。一方でワクチン未接種と回答したN抗体陽性10人のうち顕性感染は7人とやや高い割合を示したが、有症状者が選択的に参加した（選択バイアス）可能性も考えられる。一方、ワクチン接種後の経過月数に従う抗体価低下傾向等も明らかにした。

まとめ

本報告では、上記の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する疫学調査等に加え、【N3】大学職員・学生を対象とした抗体調査の結果、【N1】感染症指定医療機関の医療従事者におけるワクチン接種後の抗体価評価、【N10】大規模医療従事者集団を対象としたワクチン接種後の抗体価評価及びN抗体陽性(自然感染症)に関連する因子も紹介したが紙面の制限が有り、本報告書では割愛する。

また、本研究事業は、未知のウイルス感染拡大に対し、何が起こっているのか(感染の広がり:ウイルス学的・免疫血清学的アプローチ)、重症のリスクは何か、その要因は何かを把握し、施策に少しでもつながるエビデンスを提示し続けるという疫学的な視点から得られた種々の成果であり、行政、アカデミア(基礎医学・臨床医学・社会医学)、医師会などが協力しチームで取り組んでいる事例である。

質疑応答

Q 4回目のワクチン接種について、先生のご見解を教えていただければと思います。

A コロナウイルスは変異をしてきています。ワクチンは従来株を元に作製されているので、変異が大きく進むと、ワクチンの効果は低くなることが想定されます。しかし、ワクチンの効果(感染防御、重症化抑制など)がゼロになるわけではないことは種々の研究報告から示されています。ワクチン接種に関しては、そのメリットとデメリット(ワクチン副作用等)の双方から判断することが大事と思います。感染後重症化のリスクの高いと想定される方はワクチン接種のメリットがあると考えられます。また、現在取り組んでいる感染後の後遺症のリスク因子が明らかになれば、こちらについてもワクチンを優先的に接種する対象の検討につながると考えます。

Q コロナワクチンついて、2回目よりも3回目のブースター効果が高いとのご説明がありました。

A 抗体調査を行った調査結果からは、ワクチン3回接種済前後の抗体価は、ワクチン2回接種前後よりも、短い期間で上昇する傾向があることが示されています。

コロナウイルスの進化

東京大学
医科学研究所
佐藤 佳 教授

（略歴）
2005年　東北大学 農学部 応用生物学科 卒業
2010年　京都大学 ウイルス研究所 博士研究員
2012年　京都大学 ウイルス研究所 助教
2016年　京都大学 ウイルス研究所 講師
2018年　東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター 准教授
2022年　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によって死亡している。未曾有の新型コロナウイルス感染症によるパンデミックは、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。

既知の通り新型コロナウイルスには多様化が見られ、特に2020年夏に出現したアルファ株以降、世界中で流行の波を作り続けている。我々の研究室では発生当初から精力的に研究を始めてきた。2020年末頃、イギリスでは国策によりG2P-UKコンソーシアムが発足しており、この動きを受け、我々も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）」を結成した。単独の研究室だけでは最先端の研究に取り組むことが困難な状況であることから、北海道から九州まで日本全国で活動している若手研究者を主体としてコンソーシアムを構築している。研究を続ける中で、イギリスG2P-UKの中核メンバーであるDr. Ravindra Guptaとも連携し、国際共同研究も進めている。

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オムニバス形式で概説していく。

ワクチン接種で獲得した中和抗体への抵抗性

2019年の出現以降、新型コロナウイルスは変異を続け、特に2020年の秋頃にアルファ株の出現が確認されて以降、ベータ、ガンマ、デルタそして現在進行形のオミクロン株と多様化し、流行の波を作り続けている。2021年夏に南米コロンビアを中心に流行が始まったミュー株は、世界に広がる可能性が示唆され、8月30日にWHOはVOI（Variants of Interest）に認定した。これを受け、従来株に感染して回復した血清と、ファイザー・ビオンテック社製ワクチンを2回摂取した2種類の血清を使用して研究を進めた。従来株、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、イプシロン、ラムダ、ミュー株に対し、血清がどのような中和活性を示すか調べた結果、従来株に対しては強く感染を抑制ができるが、新しく出現したミュー株に対しては極めて効きづらく、10倍以上の抵抗性があることを世界に先駆けて明らかにした（図1）。

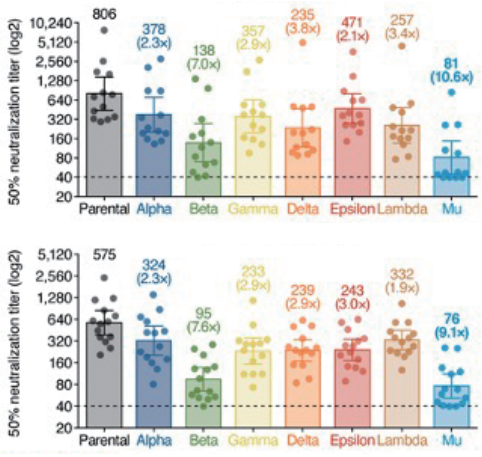


図1 Uriu K., et al., N Engl J Med 2021; 385:2397-2399

本研究の目的の1つとして、警戒すべき変異株を迅速に見つけ出し、その性状をリアルタイムで解明し、社会に還元していくことを掲げた。タイムラインとしては8月30日にWHOが新たなVOIとして承認。その1週間後の9月5日には論文をbioRxiv、NEJMに投稿し、9月18日にリバイス、9月28日にはアクセプトされた。この研究は、目標としていた警戒すべき変異株の超早期の捕捉とその性状解析に成功した一例と言える。

デルタ株 細胞融合力、病原性とスパイクタンパク質との関連性

2021年にNature(Saito A., et al., Nature 2022; 602: 300-306)に発表した論文では、日本の第5波の原因となったデルタ株に着目した研究を取り上げた。

デルタ株は細胞融合力が強く、大きな合胞体を形成することが細胞実験で明らかになった。図2に、細胞実験の画像を示す。写真上段の右端が、デルタ株における大きな合胞体である。写真左側に示されているデルタ株よりも前のウイルス感染では、細胞がバラバラの状態であることが分かる。この違いが何によって出るかに着目した。スパイクタンパク質はS1及びS2の2領域で切られるが、デルタ株はその切断箇所の近傍に位置するP681R変異が特徴として見られ、この変異がデルタ株の高い細胞融合性に関連すると考えた。そこで、P681R変異だけを持ったウイルスを人工的に作成し、そのウイルスを細胞に感染させると、デルタ株で現れたものと同様に、図2のように大きな合胞体ができることを解明した。

その後、東大医科研の河岡先生との共同研究で、ハムスターにこれらのウイルスを感染させることで、デルタ株の病原性がこれまでより高く、その理由はたった一つのP681R変異により規定されていることを実証した。

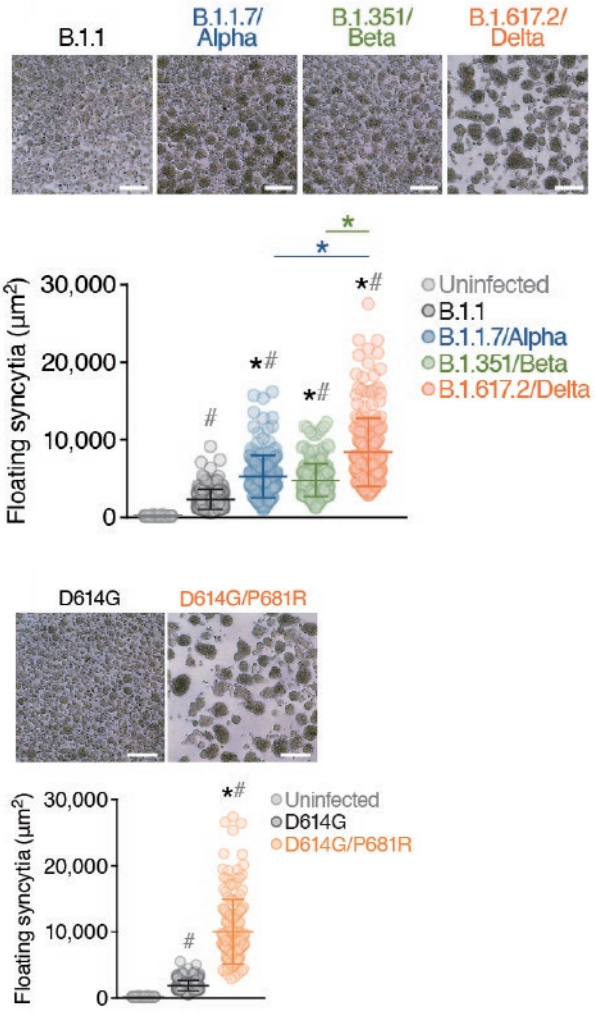


図2 Saito A., et al., Nature 2021; 602:300-305

オミクロン株における中和抗体と病原性の研究

2021年11月にオミクロン株の流行が報告され、WHOにより11月26日、VOC(Variants of Concern)に認定された。我々は12月7日に国立感染症研究所から取得したオミクロン株の分離株を用いて鋭意研究をすることで、VOC認定から1ヶ月でオミクロン株における病原性と中和抗体に関する2つの論文をプレプリントとして世界に公開することができた。

本研究は、11月25日にオミクロン株プロジェクトとして立ち上げたが、その翌日にDr. Ravindra Guptaより共同研究の打診を受けた。そこで研究チームを2つに分け、G2P-

Japanと、Dr. Guptaの共同研究として、中和抗体に関する研究を開始した。一方、北大グループはハムスターを用いた研究を得意とすることから、G2P-Japan主導のプロジェクトでは病原性に着目した研究を行い、これら2つのプロジェクトをコンソーシアムの中で並走させるというチャレンジングな試みをした。結果的に病原性の論文、中和抗体に関する論文の2報がNature(Suzuki R., et al., Nature 2022;603:700-705)(Meng B., et al., Nature 2022; 603:706-714)に同時掲載され、論文としても成功することができた。

中和抗体班の得た結果は、オミクロンBA.1株はワクチン接種による中和抗体がほぼ効かず、侵入時デルタ株では細胞皮質膜上の表面に出ているTMPRSS2によりスパイクタンパク質が切られることで細胞表面に融合するパターンを特徴とするが、オミクロンBA.1株ではTMPRSS2に依存しない細胞侵入経路を好むことを明らかにした。

病原性班では細胞を使った実験を行うことで、オミクロン株はTMPRSS2に関連するスパイクタンパク質の開裂効率が極めて低く、細胞融合活性も低く、デルタ株とは逆の特性を持つことを明らかにした。また、オミクロン株の流行度合いに関しては、実効再生産数のシミュレーションにより、伝播力がデルタ株より3-5倍高く、危険な株であることに警鐘を鳴らした。

デルタ株とオミクロン株の研究から分かってきたこと

図3、4のグラフは、X軸をスパイクタンパク質の開裂効率、Y軸を細胞融合活性と設定し、それに関連して病原性の大きさを加えた3つのパラメータによって変異株の特徴を示している。

我々は、グラフの中心にある従来株に比較して、デルタ株は全てのパラメータで大きくなることを明らかにした。スパイクタンパク質として切れやすく、おそらくそのことにより融合活性が高く、それにより病原性も高くなっていると考えられる。それに対してオミクロン株ではまったく逆であり、スパイクタンパク質で切られづらいために細胞融合活性が低く、そのことから病原性も低いと考えられる。

それがなぜなのかを表した結果が図3左の図である。画像はハムスターを利用した実験で、感染後1, 3日目の肺門部の細気管支を輪切りにして染色した結果である。1日目は従来株、デルタ株、オミクロン株とも肺門部細気管支上皮細胞が染まるが、3日目は全く様相が変わる。デルタ株は上皮細胞に感染細胞がいなくなり、肺の実質に広がっている。それに対しオミクロン株では、上皮細胞にとどまったままである。デルタ株は細気管支上皮細胞に感染後、スパイクタンパク質の開裂効率が高いことから細胞融合活性が高く、上皮細胞を破壊して肺の内部・実質に浸潤して肺全体に感染することで重症化すると考えられる。一方でオミクロン株は、細気管支上皮細胞に感染した後も細胞融合力が弱いので感染した上皮細胞を壊すことができず、肺の内部・実質に浸透しないため軽症で済むことが多いと考えられる。

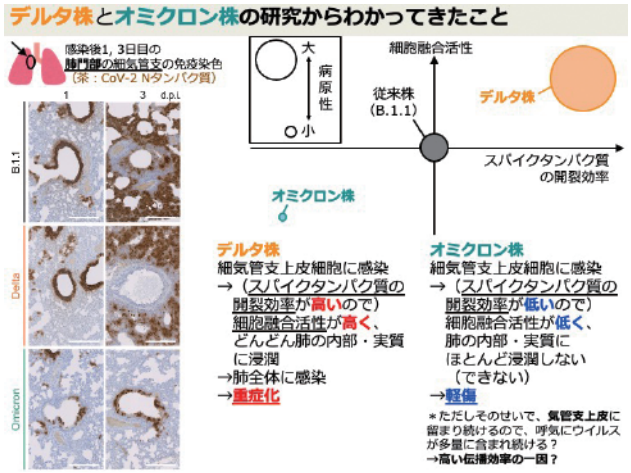


図3

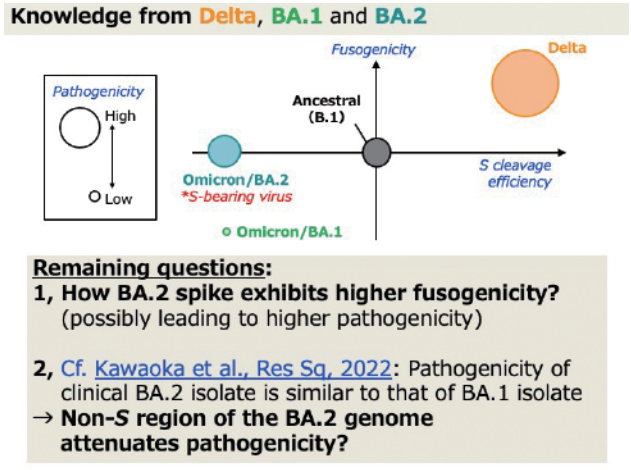


図4

そうするとなぜ、オミクロン株は伝播力が強く広がっているのかということになるが、写真右下(3日目オミクロン株)を見ると、肺の細気管支上皮細胞を壊していない。このことからウイルスは肺門部に留まり、呼気にウイルスが多量に含まれることが高い伝播効率の要因と考えれば説明がつく。我々の今までの実験結果からすれば、スパイクタンパク質の開裂効率という実験室レベルで見られることを

評価すれば、その変異株のある程度の病原性を予測できると考える。図4に、デルタ、オミクロンBA.1およびBA.2を3つのパラメータで示す。

オミクロン株BA.1及びBA.2に関する考察

BA.1とBA.2は、どちらもオミクロン株に分類されているが、両者を比べるとスパイク遺伝子の変異の数の違いは27か所と大きく違う。デルタ株と従来株での違いは11か所であることから、ウイルスゲノム配列という観点からはBA.1とBA.2 は全く別物と考えられる。

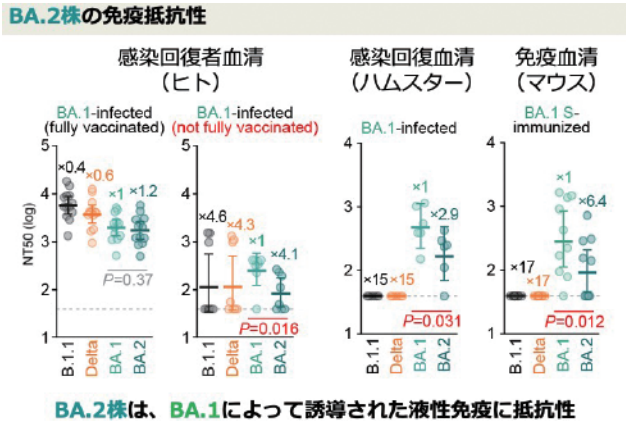


図5　Yamasoba D., et al., Cell 2022; 185:2103-2115)

図5に、BA.2株の免疫抵抗性に関する論文(Yamasoba D., et al., Cell 2022; 185:2103-2115)に用いたグラフを示す。この研究では、臨床の先生方からの迅速なご協力により、感染回復者の血清を用いることができた。REBIND事業にも関連し、また非常に期待するところではあるが、血清がなかなか集まらないことが我々のような基礎研究者の研究の妨げになっている。このことから、ヒトの血清の代わりに実験動物の血清を用いることでn数の少なさを補填して対応している。ヒトの血清を用いた実験結果とハムスターやマウスの血清を用いた実験の結果は合致していることが見出せる。現在BA.4、BA.5と研究を進めるなか、感染者の血清を用いた評価はある程度迅速にすべきだと考えている。検体を迅速に共有できる体制が整っていることは、基礎研究に携わる立場としてありがたいと考える。

まとめ

本講演では、新型コロナウイルスの進化について概説した。我々の研究室でこれまでに新型コロナウイルスに関する論文を17報発表することが出来た。そのうち3報はイギリスのグループとの共同研究であり、G2P-Japanコンソーシアムでは11報が論文としての研究成果となっている。

図6

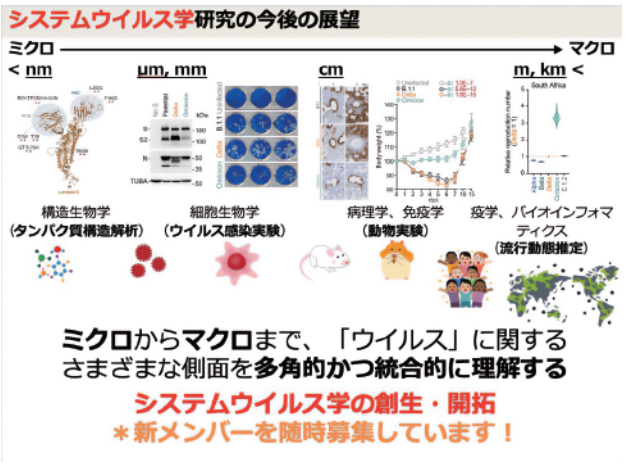


図7

図6は、現在のG2P-Japanコンソーシアムの中心メンバーである。今回言えることとして、研究成果はもちろんのこと、リスクの高い新型コロナウイルス変異株の早期捕捉とその性状解析を迅速に実施し、科学的知見をリアルタイムに社会に還元することができる頑健な共同研究体制、コンソーシアムの構築に成功したと考えている。これは今後の研究の展望としても重要だと考えており、Nature Methods, 2022.に「Methods for fighting emerging pathogens」というタイトルで、将来のパンデミックに備えた基礎研究の重要性を特集した号で研究成果が掲載された。その中では、共同研究体制の構築と維持の重要性をアピールしている。G2P-Japanの研究活動は新型コロナ

のみならず、将来のパンデミックを見据えた研究としても重要であると考える。そして、私の研究室でのシステムウイルス学とは、流行動態といったマクロな所からウイルスタンパク質の構造解析といったミクロな所まで、多次元の研究を多階層に統括的に展開することを目的としている（図7）。これからもシステムウイルス学の創生・開拓を進めていく所存である。

質疑応答

Q **オミクロン株のゲノムで、数十か所の変異がどのように短期間の間に生じ得たのか、そのメカニズムについては現在どれだけ分かってきているのでしょうか。未知の組み換えか、あるいは多重変異のメカニズムがあると考えられるのでしょうか。**

A 免疫不全の患者さんの体内では、ウイルスが長期残存し、その過程で多数の変異が蓄積する、ということを示唆する報告があります。オミクロンほどの多数の変異がどのように獲得されるのかについて説明する原理は、現状クリアな説明はなされていないと思います。

Q **α、δ、ο株と季節性コロナウイルスとの感染性や病原性の違いはあるのでしょうか？それぞれの比較などありましたらご教授ください。**

A 季節性コロナと比較したことはないのでわからないです。デルタとBA.1オミクロンの比較はあります。デルタは病原性が高く、オミクロンBA.1は低いです。ただ、おそらくBA.4/5は病原性が高まっていることを示唆する結果が出ており、それはプレプリントとして発表しています。

Q **各VOC/VOI株でビリオン表面上のSタンパク数は変化しますか？Sタンパク変異に呼応して、他ウイルス遺伝子に複製能等を補う補填変異などは入りますか？**

A ウイルス粒子の中のSタンパク質の量を定量することは技術的にも困難なので、まだ定量的な評価までは至っていません。Sタンパク質と連動する他のウイルス遺伝子の変異についても、それを示唆する報告はまだないと思います。

閉会のご挨拶

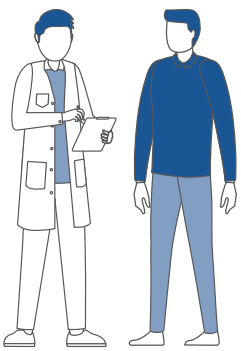
国立国際医療研究センター病院
杉山 温人
病院長

第2回webセミナーは、事前登録306名、当日は275名と多くの先生方にご聴講いただいた。新型コロナウイルス感染症は世界的な規模で展開しており、非常に感染力が強く変異したBA.2株へ置換が急速に進行している。ウイルスの変化に伴い、病態も変化していくことから、臨床情報や患者の検体はもちろん、全国の保健所や国立感染症研究所の疫学情報、ウイルスゲノム情報、分離ウイルス株も活用し、アカデミアと企業が一体となり対応していくことが今後も必要である。本日のセミナーでは、新型コロナウイルス感染症研究において第一線で活躍されている先生方から様々なお話を伺うことができた。泉和生先生からはREBINDのコンセプトと現状についてご紹介いただいた。花木賢一先生からはバイオリスク管理全般、特にCOVID-19に関連した病原体等の取り扱いについてご紹介いただいた。田中純子先生からは新型コロナウイルス感染症に関する感染拡大防止のための検査体制の拡大、検査状況のタイムリーな把握による疫学調査体制の整備、さらにゲノム解析による感染実態の把握という3つの柱に紐づいて実施された研究から得られた成果をご紹介いただいた。最後に佐藤佳先生からは国内の若手研究者有志を募って主宰されている研究コンソーシアムG2P-Japanによる研究内容と、システムウイルス学の概要についてご紹介いただき、情報収集と迅速な研究体制の確立に感銘を受けた。ご講演いただいた先生方に改めて感謝申し上げる。国立国際医療研究センター(NCGM)は、本日公演いただいた先生方はもちろんのこと、日本中の医療者、研究者と協力しながら今後も新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ(REBIND)の整備と利活用に全力で取り組み、新たな感染症の発生に関しても速やかに対応していく所存である。

Webサイトの紹介

REBINDではWebサイトにて、REBINDの概要、参加方法、Q&Aを公開しています。参加申し込みの後、アカウントを作成するとログインができます。ログイン後、eラーニングの受講等が完了すると、REBINDが保有している試料情報を閲覧できるようになります。利活用者の皆様により便利にお使いいただけるよう画面の表示や機能のアップデートを予定しています。

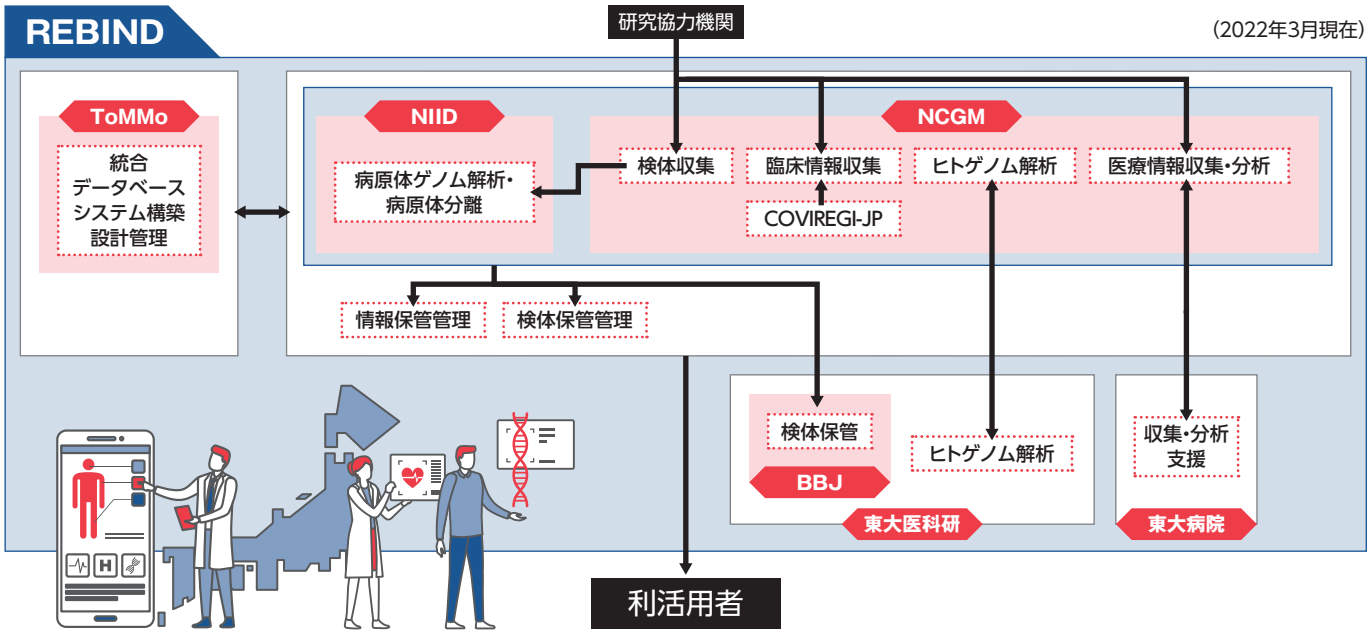
https://rebind.ncgm.go.jp/



REBINDについて

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）は、厚生労働省の委託を受けた国立国際医療研究センターと、国立感染症研究所が連携して立ち上げた、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に代表される新興・再興感染症に対して、感染症の重症化因子の解明や、診断や治療方針の改善、医薬品開発等に資する分析を行うことを目的としています。

臨床情報や血液などの検体を全国の医療機関から収集し、ヒトゲノム情報・病原体ゲノム情報や病原体の解析を行った結果とともに一元的に保管・管理し、前述のような利活用を目的とする研究者に提供します。
さまざまな医学研究や開発等に広く利活用されることで、感染症分野はもちろん、医学全般の進歩を促進させることを目指しています。



ToMMo　東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
NIID　国立感染症研究所
NCGM　国立国際医療研究センター
BBJ　東京大学医科学研究所 バイオバンク・ジャパン
東大医科研　東京大学医科学研究所
東大病院　東京大学医学部附属病院
COVIREGI-JP　COVID-19 REGISTRY JAPAN

REBINDで取り扱う試料・データ

(2022年3月現在)

研究協力機関等から収集

■診療情報
- 入院時基本情報
- 渡航情報
- COVID-19の感染歴
- 既往歴・合併症
- 入院時バイタルサイン
- 病原体検査
- 入院中使用薬剤
- 入院中の処置
- 退院時転帰
- 入院中の臨床検査値

■レセプト情報

■収集する検体
- 血液
- 鼻咽頭ぬぐい液
- 唾液

※その他、他研究で収集した試料で、
REBINDに提供する手続きが整ったものは受け入れる。

利活用者に提供

現在はCOVID-19を対象疾患としています

■臨床情報
- 収集したデータ
（個人を識別できるデータを除く）

■ゲノムデータ
- ヒトゲノムデータ
- 病原体ゲノムデータ

■利活用者に提供できる試料
- 血漿
- PBMC
- 鼻咽頭ぬぐい液
- 唾液
- その他（他研究で収集した試料）

利活用について

利活用の基本方針

□日本国内の研究機関・企業等に所属する研究者が利活用可能です。

□REBIND試料・データを利活用して得られた研究成果は利活用者に帰属します。

□使用料は無償※1です。試料・データ提供に必要な輸送費等を利活用者に負担していただきます。

□利活用の研究成果等を公表する際、REBINDのデータを利用した旨を謝辞及びmethodにご記載いただきます。

※1企業の利活用においてもCOVID-19関連研究に関しては、無償です。

利活用の試料について

提供される試料は原則として1回につき50症例以内です。

それ以上の使用については、利活用審査委員会にて研究に必要な症例数等を確認することになりますので、事務局にご相談ください。

データの取扱いについて

□REBINDでは、臨床情報、試料に関する情報並びにヒト及び病原体の塩基配列情報を取り扱っており、一次データにアクセスすることができます。ご利用後、統計処理等を行って加工したデータを受け取ることができます。

お問い合わせ先

1 REBINDへの試料・情報の提供、または REBINDの試料・情報の利活用に関するお問い合わせ

下記の順でご記載ください。
①所属機関名 ②部署名 ③役職名 ④御氏名
⑤お問い合わせ内容
(REBINDへの提供希望、REBINDの利活用希望、どちらも希望、を明記してください)

REBIND利活用推進室メールアドレス
rebind-rikatsuyo@hosp.ncgm.go.jp

2 REBINDへの参加に関するお問い合わせ（医療機関の先生方へ）

お問い合わせ内容にスムーズに回答させていただくために、メール本文には下記の順でご記載ください。
①所属医療機関名 ②部署名 ③役職名 ④御氏名
⑤REBINDへの参加有無 ⑥お問い合わせ内容

REBIND施設連携室メールアドレス
rebind.contact@hosp.ncgm.go.jp

3 その他REBINDへのお問い合わせ（1,2以外の内容に関する場合）

REBIND事業事務局メールアドレス
rebind-office@hosp.ncgm.go.jp

Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Rights reserved.

無断転載・無断使用を固く禁じます。