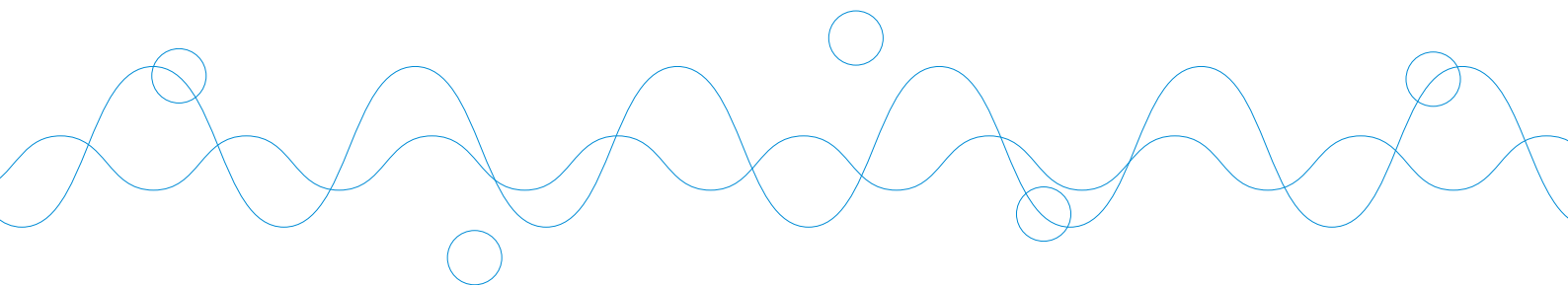


CRDS-FY2020-RR-05

ATTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTC GCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC TCTCAGACC

感染症に強い国づくりに向けた感染症研究 プラットフォームの構築に関する提言

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



国立研究開発法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

はじめに

新型コロナウイルス感染症は、全く新しい経験である。公衆衛生と医療対応だけでなく、医学と科学、さらに社会のあり方も含めたポストコロナ時代に対する漠とした不安が広がり、久しぶりに「暗愁」という言葉を思い出した人も多いと思う。しかしまずは新型コロナウイルスの疫学、基礎、病態生理を踏まえて、診断法の開発、治療法、ワクチンの開発へと進まなければならない。感染症研究では、動物だけでなくヒトを対象とする研究が重要である。そのためにはマウスの免疫学だけでなく、ヒト免疫学を振興する必要がある。国の研究支援が期待されるが、厚労省の新興再興感染症対策はわずか 20 億円である。

研究の手法も変化している。基礎医学、社会医学、臨床医学のいずれでもデータが必須であり、データ先行型研究の重要性が見直されている。感染経路を明らかにし、将来を予測するためには社会からデータを取得しなければならない。衛生・健康・医療上の影響だけでなく、パンデミックが社会に与えた意味の評価にもデータが必要である。しかし疫学データの収集には個人情報保護法を守り、各自治体の定めた条例に従わなければならない。ちなみに条例は各市町村と広域連合によって定められ、その数は 1800 を超える。このため地域を超えたデータ収集は容易でない。

臨床医学は目の前の患者に対応するだけでなく病態を解明し、診断法や治療法が患者にとってメリットがあるかを明らかにする。とくに重要なのは、得られた検査データや治療の意味である。臨床的な意味だけでなく、社会的な意味まで含めた解析が必要である。PCR、抗原、抗体検査などは、*in vitro* の感度と特異性だけでなく、診断に対する感度と特異性のデータが重要である。治療も同様である。生体は複雑なシステムであり、薬剤の効果はバラつきがある。有効と思われても「たまたま」かもしれない。そのために必要なのが手順を踏まえた臨床研究であり、とくに介入研究は特定臨床研究の取り決めに従わなければならない。

保健医療体制の課題も今回のコロナパンデミックで浮かび上がった。感染不明な救急患者への対応を間違えると院内感染となる。多くの患者を受け入れれば、一般病棟を閉鎖せざるを得ず病院経営は悪化する。これは日本の医療提供体制に関わる大きな問題である。これらの課題を俯瞰して、基礎医学、社会医学、臨床医学全体で感染症研究を進めることが重要である。そのためにどのような体制を構築するか、国全体の問題として考えなければならない。

パンデミックでは、医学や行政の専門家だけでは判断できない問題が多い。それだけに異分野融合研究が重要であり、医学以外の専門家の参加が求められる。しかも社会の協力を得て衛生・健康情報やヒト試料を集めて解決しなければならない。それは科学コミュニケーションのあり方にとどまらず、国が科学技術を振興する理由に関わる問題でもある。

研究者は研究をする自由を求めるが、研究は社会の了解のもとに進めなければならない。しかし研究に対する過剰な規制は、研究者だけでなく、市民一人ひとりの判断も困難にする。研究の自由と国の規制の関係は以前から議論されてきたが、迅速に情報還元が必要なコロナパンデミックは、この問題をわかりやすい形で提示した。

科学技術を支援することは国の責務である。その理由として、1) 科学を文化として定着させる、2) 科学技術を社会が活用する、3) 市民が自律的に生きるために、合理性の保証として学術の成果を利用する、などがあげられる。科学者が常にこのことを意識して研究を進めなければ、科学技術に対する社会の理解は得られない。新型コロナ感染症の議論にあたってもこの点を踏まえた議論が重要である。

永井良三（JST 研究開発戦略センター／自治医科大学）

趣旨説明

2019年12月に中国・武漢に端を発した SARS-CoV-2 を原因ウイルスとする新型コロナウイルス感染症 COVID-19 はまたたく間に世界中に拡散し、世界中で 3,000 万人を超える感染者、100 万人を超える死者を出すこととなった。欧州諸国では医療崩壊を起こすこととなり、各国での感染拡大防止のための外出自粛、国間移動制限は全世界的に経済的ダメージを与え、リーマンショックを超える打撃を与えることとなった。今回の新型コロナウイルス感染症危機において、感染症は人類の生命・健康を脅かすのみならず、健全な社会活動・経済活動をも脅かすものであることが明らかとなった。

世界では 2000 年に入ってからだけでも、2003 年の SARS、2009 年の新型インフルエンザウイルス、2012 年の MERS、2015 年のジカウイルス、2016 年のエボラウイルスなど、定期的な新興再興感染症のアウトブレイクが起きているが、幸いなことに我が国での被害は大きいものではなかった。しかしながら今回の新型コロナウイルスの感染拡大は我が国にとっても社会全体に大きな人的・経済的・社会的被害を与えるものであり、いまだ収束の糸口が見えていない状況である。

一方で、近年の科学技術の発展により研究の姿が大きく変貌しつつある。その中で医学研究と関連研究分野は多岐にわたるとともに、各分野での高度な専門化・細分化が進行し、その全体像を把握するのは困難ですらある。個々の成果・情報の効率的な融合が生命医学の飛躍的な発展には重要であるが、特に今回のような感染症パンデミックにおいては国情に応じた迅速な予防・治療戦略の開発・実用化が求められるものであり、そこでは各研究分野の統合的な研究体制の推進が必要と考えられる。ここでは各国での科学技術力の真価が問われているところであるが、現在の COVID-19 に対する研究開発、ワクチンや治療薬開発・実用化において、我が国は欧米や中国から遅れている感が否めない。また、各国における感染症対策の違いがその後の各国内での感染コントロールを決定付けることも明確となった。我が国でも水際対策から国内発生早期での封じ込め対策、感染拡大期での国内医療体制の整備等、緊急時対応が求められ、感染症危機管理体制における脆弱さが露呈し、多くの課題が浮き彫りになった。特に検査体制、保健・医療情報共有、医療資源確保については混乱を生じ、限られた保健・医療資源の感染症流行フェーズに応じた有効活用に支障を来す結果となった。また、COVID-19 対応による病院や保健所等の疲弊や経済的課題も露呈している。

このような状況において、感染に関する多面的な科学的分析をはじめ、これまでの新型コロナウイルスへの対応について検証を行うことが重要である。本報告では、我が国の感染症研究・行政にも再考を加えながら、今後の研究推進体制の在り方に向けた提言を行うべく調査検討を行った。

なお、アカデミアが主体となり、新興感染症対応に向けて、如何なる形で政治・行政そして社会に提言・発信等を行っていくべきか、という課題もある。本課題については別途に検討していくべきと考えている。

エグゼクティブサマリー

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、これまでの COVID-19 への対応を振り返り、課題やボトルネックとなっている点を洗い出し、今後の感染症対策において推進すべき項目を明らかにするため、有識者によるワークショップを開催、議論を行った。感染症対策では関連領域が多岐に渡るため、医科学・生命科学研究分野での議論と並行して公衆衛生学・感染症疫学や社会科学研究分野での議論を行った。各領域において多様な課題、推進すべき項目が挙げられた。2 回のワークショップにより抽出された 15 課題を総括し、ポストコロナを見据えた我が国の感染症対策に資する科学技術戦略として、以下の 5 項目を重点的に進めるべき項目とした。

ライフサイエンス・臨床医学の観点から長期的視野に立ち、今後も起こり得る感染症危機において我が国での健康被害を最小限に抑えるためには、感染症研究基盤を盤石にすることが重要であると考えた。そこで、特にこれらの重点項目を牽引するための以下の 3 つの提言に至った。

提案 1：宿主-病原体双方からの感染症研究の推進

提案 2：微生物ゲノム情報データプラットフォームの構築・共有体制の整備

提案 3：感染症対策に資する人文・社会科学と自然科学研究の協働の推進



図 1 提言の構造

新型コロナウイルス感染症は、感染者によって無症状から死に至るまで重症度が様々であることや無症状者から感染が拡大するなど、SARS、MERS やインフルエンザと異なる感染症像を示す。そのため、感染症対策としてこれまで想定していなかった事態への対応を迫られることとなった。SARS の原因ウイルスである SARS-CoV-1 と新型コロナウイルス感染症の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は、ゲノムレベルでは約 80%、アミノ酸レベルでは約 95%の相同性を持つよく似たウイルスであるが、その臨床像や感染伝播は大きく異なる。また、新型コロナウイルス感染症は高齢者や基礎疾患を有する感染者では重症化しやすいが、若者を中心とした感染者においては無症状のケースも多いといったように、宿主としての個々が置かれた状態により病態が異なることも知られている。また、ヒトの遺伝的背景が病態を規定している一因であるとの報告もある。COVID-19に限らず、感染症は病原体とヒト、両サイドからの要因が影響し合う相互作用の結果であることは知られてはいたが、一連の事実はそのメカニズムの解明と克服を目指した研究においては宿主－病原体双方からのアプローチで研究を推進することの重要性を我々に再認識させるものである。感染症の病態を理解するためには、微生物学、免疫学、遺伝学など多面的な研究領域の研究者が、それぞれの専門分野から宿主、病原体研究を行い、近年飛躍的に蓄積されつつある網羅的に入手されたゲノム・オミックス情報も活用し、そこで得られた知識を統合し、それを活かしていくことが重要である。さらに、実際に患者診療に当たり「病気を知る」臨床医が研究に参加することで、感染症を分子レベルから疾患レベルまで統合的に理解することが可能となる。現在の我が国では、基礎と臨床の研究室間の連携が比較的希薄な状況であり、両者が密接に連携しながら研究を推進する環境を充実させることが重要である。実際、基礎と臨床の垣根を越えた感染症専門家集団として感染症研究を推進する研究体制の構築は、我が国におけるヒト感染症研究の推進に大きく貢献すると考えられる。また、多くの感染症は海外で発生する。熱帯地域を中心とする感染症発生/流行国の研究機関との連携は重要である。欧米諸国などの最先端感染症研究を行う海外研究機関との平時から緊密な共同研究体制を構築することも重要である。それは、国外での感染症発生に対して早期水際対策の導入やワクチン開発の迅速化を可能とすることにも繋がる（提案 1）。

ハイスループット化されたゲノム研究手法により、様々な生物種の膨大なゲノム情報が蓄積されつつある。ヒトゲノム研究についてはがんや希少難病研究領域を中心に進められてきたが、感染症を含む全ての疾患においてゲノム情報の活用はその病態の理解に重要であることは明白である。微生物研究においても、NGS によるメタゲノム解析が新たなウイルス同定手法として確立しつつあり、微生物ゲノム情報は感染症研究において重要な研究資源となっている。一方で、新型コロナウイルス感染拡大において、ウイルスゲノム情報からの疫学調査はその感染経路の可視化に大きく貢献しており、病原体ゲノム情報の蓄積は学術的のみならず、疫学情報として非常に重要であることが示された。病原体ゲノム情報の収集やデータプラットフォーム構築・運用・統合は、我が国のヒト感染症研究を推進する上で不可欠であり、持続性を前提とした基盤的な事業として推進されるべきである（提案 2）。

新型コロナウイルス感染拡大を経験し、感染症危機時での対策には病態解明・ワクチン・治療薬創出を目指す医学・生命科学を中心とする自然科学研究に加えて、様々な領域の人文・社会科学研究が重要性が認識された。特に、感染症対策が「科学に問うことはできるが科学では答えることのできない」トランスサイエンスの領域をも包含することが明確となった。すなわち、感染症危機においては、限られた科学的情報や根拠に基づいての政治的判断が迫られる局面がある。

そのような状況下では、科学と政治がより緊密に迅速に連携し、その統合知に基づいて最善の判断が下されるべきである。また、トランスサイエンスは市民と科学の関係においても重要であることも明らかとなった。全てが不確実な中、科学は信頼できる情報を市民に提供することで、個人個人が判断し行動するための一助となり得る。これらを可能にするためには、トランスサイエンスの立場からも新型コロナウイルス感染拡大での対応を検証しながら、社会における科学のあり方について考えを深めていくことが求められる。

感染拡大阻止に不可欠な感染症疫学・公衆衛生学などの社会医学、社会・経済活動に対する被害を最小限にするための行政学・経済学、司令塔のあり方や科学的助言についての政治学など、感染症危機時に政策決定に必要な研究を遅滞なく実施可能とする研究基盤を構築することが重要である。また、感染拡大時の医療現場で必要とされる医療ロジスティクスや検査精度管理（レギュラトリーサイエンス）などの医療におけるアプライドサイエンス研究の推進も重要である。総合すれば、感染症対策に関連する自然科学・人文・社会科学の統合知を活用した学際的な研究を推進すべきである。

保健医療情報や社会・経済動向を把握するための情報をリアルタイムに入手可能とする情報デジタル基盤を構築し、感染拡大時にリアルタイムに感染症対策としての政策科学研究に活用できる体制を整備することが需要である。

新型コロナウイルス感染を通して浮かび上がった課題の一つに、学問の自由と医学研究における規制の問題がある。感染症研究には疫学情報や感染者の診療情報が不可欠であるが、現在我が国では研究者がそれらの情報にアクセスすることが困難な状況にある。原因として、保健・医療情報の収集・共有体制の不備に加えて、これらの情報の研究使用における規制の問題が挙げられる。今日、医学研究は臨床研究法、個人情報保護法、様々なガイドラインの下で行われる。これらの法律は「学問研究の自由」を規制する側面を持つ。学問研究の成果は、市民が合理的な判断に基づいて生きるための根拠となるものであり、市民は、研究成果を思想、信条、政治行動の判断資料として享受する権利をもつ。このことは国が「学問を制度として国が保障する」ことの基礎と考えられる。規制は必要であるが、過剰な規制は科学技術の発展と「市民の知る権利」を阻害することにつながる。この問題は、今回の新型コロナウイルス感染症の流行において、わかりやすい形で示されたといえる。研究における情報活用などの研究規制のあり方を議論することが必要である。

新型コロナウイルス感染拡大により、医科学研究が国民的関心事である今、研究と社会との関わりについて改めて議論し、科学者コミュニティ・社会・市民の間で相互理解を深めながら“社会に理解され社会に活かすための感染症学”を推進していくことが重要である。いうまでもなく、ここでは自然科学と人文・社会科学との連携・融合が必須である（提案3）。

上記項目の推進は我が国における感染症研究基盤の充実につながり、感染症関連研究の活性化に加えて、感染症危機時には公衆衛生上有用な科学的根拠創出に貢献する。感染症研究はヒトを対象とした研究が前提となる。研究参加者への配慮、個人情報の保護など、ヒト研究における倫理的・法的・社会的（ELSI）課題についての配慮に加えて、差別や偏見につながるなど感染症特有の側面についても十分な配慮が必要となる。一方で、感染症危機においては、国民の生命を守るため、予防治療戦略に直結する研究開発が迅速に推進されるべきであり、疫学情報や診療情報は有効に利活用されるべきである。今回の新型コロナウイルス感染拡大では、感染症の制圧には

国民全体の協力が必要であることも明らかとなった。生命・医科学分野をはじめとした自然科学領域での感染症研究の推進とともに、人文・社会科学研究領域の専門家をも含めた統合的な研究を推進することによって、社会にも広く発信し、社会の理解・支援を得ながら感染症対策を考えていくことが重要である。いうまでもなく、国際的な研究連携体制の構築・強化も極めて重要である。

また、そもそも感染症研究やワクチン・薬開発は、平時において、企業のビジネス・インセンティブが働きにくい分野であり、少なくとも現状に鑑み、国などが政策的に一定のコミットメントを継続しないと次の波や感染症に対応できないことも考慮した対応が必要となる。

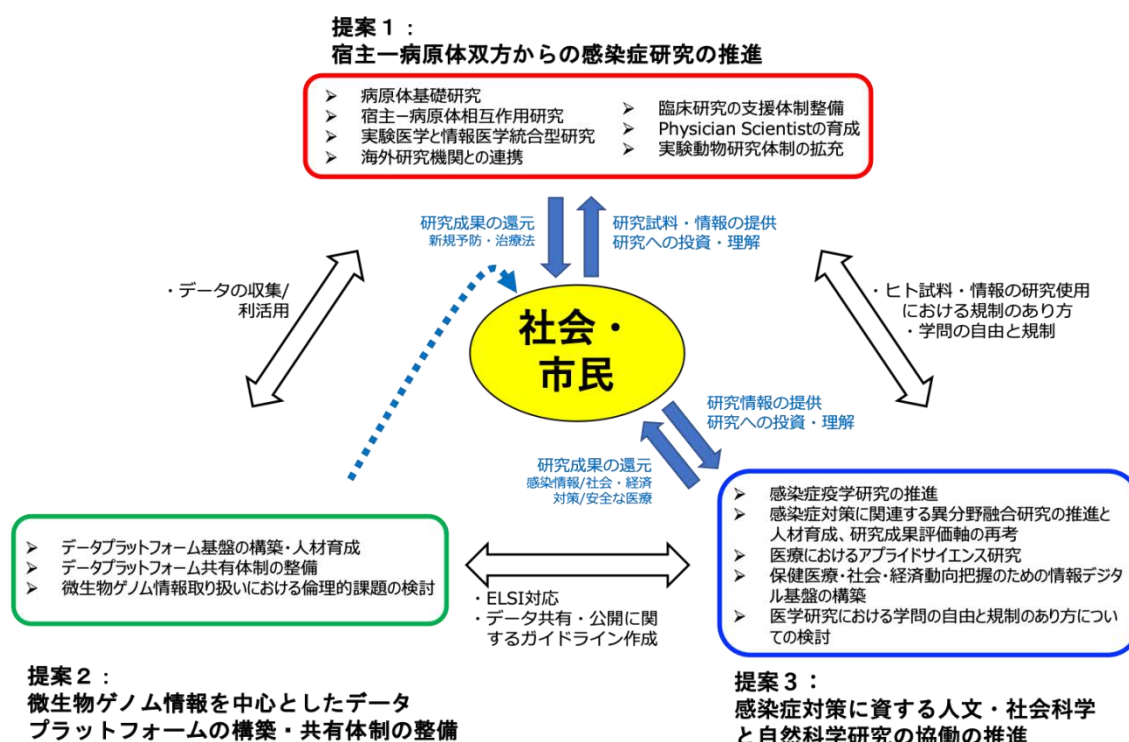


図 2 感染症に強い国づくりに向けた感染症研究プラットフォーム構築に向けての提案

目 次

はじめに

趣旨説明

エグゼクティブサマリー

1. 提言の内容	1
2. ワークショップのまとめ	10
3. ワークショップ報告	19
3-1 中長期視点で推進すべき医科学・生命科学研究	
3-1-1 話題提供	19
①これまでの主な取り組み	
岩本愛吉（AMED 研究開発統括推進室 室長）	19
佐藤彰彦（塩野義製薬(株) 主席研究員／北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）	24
河岡義裕（東京大学医科学研究所 教授）	28
②微生物理解の深化、制御法の探索	
松山州徳（国立感染症研究所ウイルス第三部 室長）	32
渡士幸一（国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官）	36
津本浩平（東京大学大学院工学系研究科 教授）	41
③正常と感染における宿主生体ネットワーク作動メカニズム	
熊ノ郷淳（大阪大学大学院医学研究科 教授）	46
山本一彦（理研生命医科学研究センター センター長）	50
井元清哉（東京大学医科学研究所 教授）	55
本田賢也（慶応義塾大学医学部 教授／理研）	59
山下和男（KOTAI バイオテクノロジー(株) 代表取締役）	61
中川 草（東海大学医学部 講師）	65
④次世代の検査・診断技術	
坂田利弥（東京大学大学院工学系研究科 准教授）	69
夏目 徹（産総研生命工学領域 研究センター長）	75
3-1-2 総合討論	81
3-2 公衆衛生学、疫学、医療経済学、保健医療政策学など保健・医療と社会・情報科学の連携・融合研究	
3-2-1 話題提供	87
第一部 今回の新型コロナ流行での経験を中心に現場の課題と分析	

①国の感染症危機管理体制と緊急時における医療資源の確保、救急医療	
阿南英明（藤沢市民病院 副院長）	87
藤谷茂樹（聖マリアンナ医科大学救急医学 副院長）	92
野尻孝子（和歌山県福祉保健部 技監）	95
②感染症危機対応時における検査体制と実施疫学	
白井千香（大阪府枚方市保健所 所長）	99
調 恒明（山口県環境保健センター 所長）	103
宮崎義継（国立感染症研究所真菌部 部長）	107
小見和也（H.U. グループホールディングス（株）執行役）	111
第二部 研究としての課題、今後の方向性	
③疫学研究、危機管理とプリペアドネス研究	
中澤 港（神戸大学大学院保健学研究科 教授）	115
水本憲治（京都大学大学院総合生存学館 助教）	122
齋藤智也（国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長）	125
牧原 出（東京大学先端科学技術研究センター 教授）	129
④情報と社会研究	
出口 弘（東京工業大学大学院総合理工学研究科 教授）	132
松村泰志（大阪大学大学院医学系研究科 教授）	156
柳沼克志（シーオス（株）取締役）	161
美代賢吾（国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター長）	165
⑤国内外活動事例	
鈴木忠樹（国立感染症研究所感染病理部 部長）	170
宮地勇人（東海大学医学部 教授）	175
秋葉澄伯（鹿児島大学 名誉教授）	180
3-2-2 総合討論	184
4. 主要国の感染症研究と予防・管理の体制	194
付録A. ワークショップ 議事次第	202

1. 提言の内容

【提案1】宿主-病原体双方からの感染症研究の推進

感染症対策を考える際、病原体の特定・解析に始まり、どのような経路で感染が拡がるのか、感染者はどの程度の期間他者への感染リスクを有するのか、どの程度重症化するのか、などを早期に明らかにすることが重要であり、同時にこれらの知見に基づいて（社会に向けた施策を立てるとともに）予防・治療に向けた研究開発体制を迅速に構築し推進する必要がある。新型コロナウイルス感染症は、無症状から死に至るまで幅広い臨床像を呈することや、無症状感染者からの感染拡大の可能性など SARS や MERS と同じコロナウイルスによる感染症であってもその臨床像は大きく異なるものであり、宿主反応による病態形成を理解することの重要性を改めて認識する機会となった。感染症は病原体の侵入に対する免疫/炎症反応を中心とした宿主反応（感染免疫）の結果であり、その病態解明には宿主と病原体双方からのアプローチによる研究が不可欠である。個々の病原体の実態と作用メカニズムを解明するとともに、感染に対する宿主反応を解析し、発症機構を理解することが重要である。病原体の分類とは異なる角度から、感染経路、発症部位、急性感染／慢性感染、顕性感染／不顕性感染などの宿主側共通項から感染症を捉え、研究を行うことで感染症に対する普遍的な宿主反応を明らかにし、その理解を深化させることが可能となる。

倫理的・法的・社会的な課題について社会科学的研究も併せ統合的に取り組む時代になっているにも関わらず日本は出遅れている。病原体と宿主相互作用、臨床検体の解析、実験的手法とデータ科学的手法の融合（dry-wet 融合）等、平時からこれらを実践できる体制・環境作りが急務となっている。

＜感染免疫を中心とした宿主－病原体相互作用研究の推進＞

我が国では、基礎的な免疫学研究や微生物学研究に比して、その相互作用研究である感染免疫研究は十分に行われてこなかった傾向が伺える。感染免疫研究は臨床検体の解析が主となるため、温帯の島国で衛生状態も良い我が国では、感染症が問題となることが比較的少なかった事はその一因とも考えられる。しかしながら、近年では、デング熱や重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の国内流行が明らかになり、我が国においても新興再興感染症のリスクを視野に入れた研究体制の充実を考えるべきであり、医療機関の協力を得ながら国内での感染免疫研究推進体制を整えることは急務といえる。COVID-19 の経緯を考えれば、ヒト免疫系の老化と感染防御に関する研究や人間に伝染する動物の疾病といった研究の推進も重要である。

＜実験医学と情報科学の両輪による研究推進＞

病原体の増殖性、機能解析や、抗体や細胞性免疫など宿主免疫反応における機能解析は、実験的手法によるアプローチにより明らかにされる。一方、生命現象は複雑な高次ネットワークの上に成り立っているため、全ゲノム解析やオミックス解析により得られた網羅的なゲノム・宿主反応情報（データ科学的手法）を用いた統合的理解がヒト疾患研究の主流となりつつある。感染症における宿主－病原体相互作用においても、実験的手法による病原体・免疫応答解析、情報科学的手法に基づいた病原体・宿主ゲノム／オミックス情報の研究が融合的に行われることによって、感染現象の全体像を把握することが可能となる。病原体を扱う微生物研究者、免疫学的解析を行う感染免疫学者、ゲノム等データを扱うデータサイエンティスト、など上記の実験とデータに関

する双方の研究者が融合的に研究を推進できる体制を構築できれば、我が国におけるヒト感染症研究は飛躍的に前進するものと考えられる。

〈海外研究機関との連携〉

多くの新興再興感染症は海外で発生しており、世界各地でアウトブレイクを引き起こしている。従って、海外の研究機関との連携、臨床検体の収集等が重要である。実際の感染症流行／発生地域の研究機関との連携に基づいた臨床検体収集体制の整備に加えて、欧米諸国等の感染症最先端研究を行う感染症研究機関との平時からの恒常的な連携体制や人的交流の強化は、感染拡大時の創薬・ワクチン開発に向けて迅速な国際共同研究を可能とし、我が国の科学技術力がグローバルに感染拡大阻止に貢献することを可能とする。平成 17 年に開始された文部科学省の「新興・再興感染症拠点形成プログラム」ではアジア・アフリカ諸国に感染症研究拠点を設置、以降感染症流行国での拠点事業とネットワーク構築は継続的に行われており、一定の成果を挙げている。海外拠点事業では、研究機関同士の強固な連携の下、様々な感染症に対しての調査研究を推進し、感染症発生の際には相手国の感染拡大防止に貢献するとともに、日本国内での感染症被害を最小限に抑えるために迅速に情報共有を行う。先進諸国の感染症研究機関との連携、共同研究体制の構築については、研究者個人の繋がりのみでなく、信頼関係のある持続的な連携体制構築のための新たな枠組みを構築することが重要である。

〈臨床検体を使用する研究の支援体制整備〉

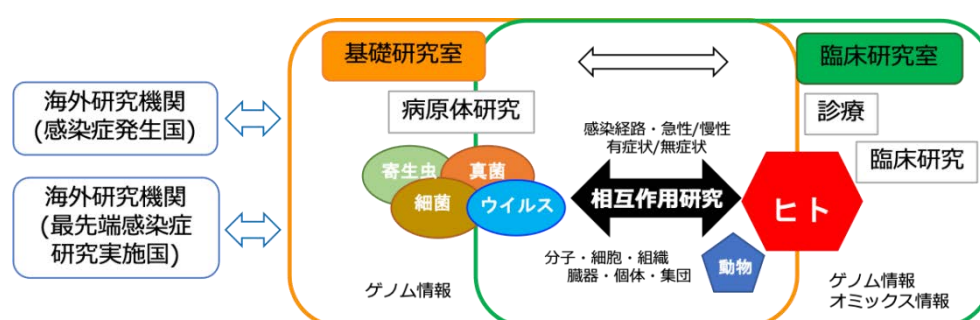
ヒトの感染症を考える際、宿主・病原体研究には臨床検体が不可欠であり、研究の推進には医療機関、臨床医のコミットメントが極めて重要である。臨床検体・臨床情報の収集においては、医療機関での倫理対応（関連書類の作製、審査委員会での審査、対象者への説明・同意取得）、研究使用のための検体採取、臨床情報の入力や整理等が必要であり、診療業務以外の対応が必要となる。一部のナショナルセンターや大学病院を除いては医療機関での臨床研究の支援体制がなく、これらの対応は全て現場医師に頼らざるを得ない状況である。特に感染流行時に多忙を極める状況においては、研究協力の意思がありながらも実質的に不可能となっている場合が多い。積極的な研究協力を促すために、倫理申請の効率化や臨床研究対応のための人員配置などの臨床現場での負荷を軽減させるための対策や、研究参加への動機付けを与えるような支援体制を構築すべきである。海外で収集された臨床検体についても、国家間での遺伝資源に関する取り決めなど、その使用において遵守しなければならないルールが存在する。本課題については、倫理的・法的・社会的な課題についての考慮が必須といえることから、人文・社会科学研究者の参画を得ながら進める体制を整備することが重要である。

〈Physician Scientist の育成〉

ヒト感染症研究の推進には、医療に従事しながら医学研究を行う「Physician Scientist（研究医）」の参加が不可欠であるが、その数は減少傾向にあり、人材育成が喫緊の課題となっている。大学や研究機関等において、基礎の研究室と臨床の研究室間の風通しを良くし、MD と PhD が混ざり合いながら病原体・宿主双方から研究に取り組む体制を構築することによって Physician Scientist を育成することは、我が国でのヒト感染症研究の発展に寄与するものである。

〈実験動物を用いた宿主—病原体相互作用研究体制の整備〉

感染に対する宿主応答の全体像を捉えるには、組織や臓器の解析が必須であるが、臨床材料での解析は限界があるため、実験動物を用いた感染症研究の推進も重要である。わが国ではマウスを用いての動物実験は免疫学分野を中心として広く行われているが、ヒトとの生物学的違いは大きく、必ずしも感染症の病態解明には適さない。実際、感染症研究にはヒトに近い霊長類モデルでの解析が必須であり、ワクチン開発においてもサルでの安全性・有効性の実証は不可避である。わが国ではサルの実験施設は十分ではなく、実験に使用するサルの供給は輸入に依存している。現在、世界での新型コロナウイルスワクチン開発競争の激化も見られていることから、実験用サル等を含めた動物資源について、国内での繁殖や輸入体制の整備を進めることも重要である。



【提案2】微生物ゲノム情報を中心としたデータプラットフォームの構築・共有体制の整備

病原体、宿主双方の遺伝的背景はその病態形成を決定するため、病原体ゲノム情報・宿主（ヒト）ゲノム情報は宿主—病原体研究に欠かせない。また、病原体ゲノム情報は感染経路の可視化を可能とすることで、感染拡大時の疫学情報として感染症対策に重要な科学的根拠を与え、また環境中のウイルスサーベイランスにも効果を発揮する。次世代シーケンズ技術の発達によりメタゲノム情報からの病原体ゲノム同定が飛躍的に増加し、病原体ゲノム研究は加速している。病原体ゲノム情報は実験的に証明される増殖性・病原性や機能と紐づけることで、各遺伝子変異（多型）の病原性や感染病態との関連を明らかにすることができ、病原体理解の深化につながる。一方で、ヒトの疾患研究としてトランスクリプトーム、プロテームなどのオミックス解析が進められており、実験的な解析との両輪で生命現象の理解が進められている。実験による病原体解析、免疫反応等の宿主応答解析から得られる実験情報と、病原体ゲノム、宿主ゲノム・オミックスデータなどの情報を連動させながら理解することで、感染病態解明を加速することが可能となる。

国研や中核となる大学等拠点で取りくんでいく取組みと競争的資金等プロジェクトベースで進める取組みが連携、協調できる体制を構築していく必要がある。さらにはデータ駆動型の研究の重要性が高まる時代において、ライフサイエンス・臨床医学研究全体のデータプラットフォーム構築を進めなければならない。下記に掲げる項目について国全体として戦略性をもった取組が必要となる。

〈持続的なデータプラットフォーム基盤の構築〉

病原体と宿主応答に関する情報は、臨床情報と紐づけることでその学術的価値・医学的価値は格段に向上する。一元管理され、データプラットフォーム化された情報の学術的価値は高い。医

学・生命科学領域で利用される生体情報の中でも、ヒト研究で収集されるヒトゲノム情報は個人情報に、またヒト感染症研究で収集される病原体ゲノム情報は感染伝播経路情報を含むため、これらは機微な個人情報となり得る。従って、これらの情報は実際に情報収集を行った研究者・機関の管理下に厳重かつ持続的に管理されるべきであり、データプラットフォームの構築には基盤事業として維持できる体制を確保することが必須である。しかしながら、わが国での主たる情報収集機関である大学や研究機関において、その体制は十分とはいえない。この課題を解決するためには、まず地域毎に情報収集機関と直結する感染症情報拠点を設定し、ELSI 対応も含め継続的にデータプラットフォームを運用できる体制の整備支援を前提とすべきである。

その上で、感染症情報拠点間でのネットワーク化・情報共有体制の整備を支援することが重要である。情報の共有や公開範囲・方法についての取り決め、情報の管理体制等について、倫理等社会科学的視点も考慮した議論を尽くした上でデータプラットフォームの共有を行うことで、研究者間で病原体ゲノム情報を含むヒト生体情報を安全・有効に共有することが可能となる。

＜微生物ゲノム情報取り扱いにおける倫理的課題＞

新型コロナウイルス感染症の疫学調査において、ゲノム情報の系統樹解析による分子疫学情報は、国内における感染の拡がりを明らかにし、感染対策に有用な情報を提供した。一方で、ウイルス遺伝子配列を用いた分子系統樹解析は伝播経路を特定することが可能であるため、当事者の不利益につながる危険性をも孕んでいる。系統樹解析に使用可能なウイルス遺伝子配列そのものの取り扱いについては厳重に管理される必要がある。例えば、ゲノム疫学研究が進んでいる HIV 感染症では、分子系統樹解析による伝播ネットワーク・クラスターの把握は感染拡大防止に向けた公衆衛生対策上重要であるため各国で進められてきたが、伝播クラスターの判明は差別や偏見を生む恐れがあり、また感染経路の特定は個人のプライバシーを侵害する恐れがある。現在、米国では HIV 遺伝子配列そのものの公共データプラットフォームでの公開は禁じられており、世界的にも HIV の遺伝子配列の公共データプラットフォームへの登録は制限すべきとの考え方が主流になりつつある。このような視点に基づき、微生物ゲノム情報については、ヒトゲノム情報と同様に個人情報として厳重な管理が求められるものであり、ELSI 専門家も含めた議論を行った上で利活用されるべきである。

＜データプラットフォーム運用に必要な人材育成＞

データプラットフォームに格納された情報は、キュレーションやアノテーションによる意味付けを行われることで広く利活用が可能となり、データプラットフォーム運用にはキュレーターやアノテーター、データプラットフォームの管理を行う専門の人員が不可欠である。情報の収集、データプラットフォームの構築はそれぞれに長い時間を要する。将来的に真に有用な我が国のヒト・病原体情報データプラットフォームの構築に向けて、感染症情報拠点となる研究機関で人材育成を行いながら、長期的展望の下に持続可能なデータプラットフォーム運用体制を整備することが重要である。

【提案 3】感染症対策に資する人文・社会科学と自然科学研究の協働の推進

新型コロナウイルス感染拡大では、水際対策から国内発生早期での封じ込め対策、国内感染拡

大期での検査体制・医療体制の整備、移動制限や外出自粛要請など、保健医療分野のみならず様々な方面で緊急時対応が求められることとなった。感染症危機管理体制として、政策決定に必要な科学的根拠を迅速に提示できるような研究基盤の構築が重要である。

そこでは感染症の理解と克服、という広く社会を巻き込んだ課題について、科学者が何をどこまで追求し、それを社会に還元していくべきか、といういわば「科学の可能性と限界」をも検討していく必要がある。その意味においても人文・社会科学と自然科学の協働が重要である。従来より、この“協働”については曖昧な傾向があり、ともすれば自然科学の推進のために人文・社会科学を利用する、といった考えが中心であったことは否めない。「Society 5.0」が目指す“経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会”を実現するためにも、両者がお互いに課題を提起し合い共通課題を統合的に解決していく方策が重要である。ここでは科学と社会を繋ぐトランスサイエンスとの推進が重要であることはいうまでもない。

また、医科学研究における疫学・臨床データ使用の制約が問題となった。倫理的観点、個人情報保護の観点による規制がある中で、収集されたデータを迅速かつ有効に研究活用するための方策を検討すべきである。治療・ワクチン開発など社会が科学研究に寄せる期待は大きい、一方で市民一人一人が臨床研究の研究対象となり得る。学問研究の自由と規制のあり方について、科学・社会・市民それぞれの立場から再考し、改めて議論することが重要である。

本課題については、CRDS の「(戦略プロポーザル) 自然科学と人文・社会科学との連携を具体化するために-連携方策と先行事例-」をも参照されたい。

(<https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2018-SP-01.html>)

＜感染症疫学研究の推進と人材育成＞

感染症危機においては、感染拡大阻止に向けた保健対策のみならず、医療・社会・経済対策のための政策立案に向けて、疫学調査による感染動向把握が極めて重要である。保健所を中心とした疫学調査による実地疫学、疫学調査に科学的証拠を提示する分子（ゲノム）疫学、感染動向を予測する理論疫学からなる感染症疫学研究は、感染症対策の中心的役割を担うが、いずれにおいても我が国においては研究者が非常に少なく、研究基盤が脆弱である。

理論疫学は未来の感染動向を予測するものであり、社会・経済対策としての政策決定においても重要な根拠となり得るが、予測に用いる方法論によりその結果が一致しないことも多いため、異なる理論に基づく複数の専門家間での検証や議論が行われることが重要である。また、分子疫学によるトレーサビリティは、国内のみならず海外からの感染流入経路についても明らかにすることができ、水際対策や国際的な感染症対策を行う上で極めて重要な役割を果たす。NGS の登場による遺伝子解析技術、スーパーコンピューターや AI を用いたデータ解析技術の進歩により、分子疫学研究は飛躍的に進みつつある。新型コロナウイルス感染拡大により世界各国での分子疫学研究が加速されることが考えられ、我が国においても、国際社会の一員として分子疫学研究を遅滞なく推進できる研究基盤を構築することが重要である。国研等行政機関のみならず、アカデミアにおける感染症疫学研究の活性化、人材育成が喫緊の課題である。

更に、感染症疫学研究は、データ無くして成立しない。研究推進には研究に必要なデータ基盤の充実が前提となる。保健行政で得られる疫学情報、提案 2 に記載した研究により得られる微生物ゲノム情報データの活用体制を早急に整えることが必須である。

〈政策科学研究を含む感染症対策に関連する自然科学・人文・社会科学研究領域における異分野融合研究の推進と人材育成、研究成果評価軸の再考〉

感染症対策には自然科学のみならず、人文・社会科学を横断する多様な研究領域の専門家が結集し、知を統合して問題解決に取り組むことの重要性が明らかとなったが、感染症危機を前提とした研究はほぼ行われていないのが現状である。政策科学研究を含む感染症対策関連研究に対しての研究支援を充実させ、学際的な研究を推進するとともに人材育成を行うことが重要である。そこでは、研究成果の評価として論文業績のみでなく、実社会への貢献度など意味の評価に基づいた評価軸を設定することも重要となるであろう。

〈学問研究の自由と医科学研究における規制のあり方についての再考〉

新型コロナウイルス感染症については、世界各国で疫学研究・臨床研究が精力的に進められているが、他国に比して我が国での研究開発は後塵を拝している感があり、実際に現時点での研究成果（論文数）も少ない。原因の一つに、研究開発において疫学情報・臨床情報の利活用がスムーズに行われていないことが考えられる。上述したように、現在の医科学研究においては各種データが必須であり、診療情報やヒト・病原体ゲノム情報など感染者検体から入手された生体情報の活用が重要である。しかしながら、現在の医学研究における様々な規制の下では、感染症動向把握のため行政で収集された試料・情報、医療現場で入手された診療情報、研究で得られたヒトや病原体のゲノム情報の利用が制限される場合がある。個人の権利やプライバシーは守られるべきであるが、一方で緊急対応が迫られる公衆衛生上の危機である感染拡大時においては、収集された情報は迅速に社会へ還元され、国民の健康・財産を守るための研究開発に利活用されるべきという考え方もある。臨床研究法や人を対象とする医学研究・疫学研究に関する倫理指針、個人情報保護法など、疫学研究・臨床研究にかかる規制について整理し、欧米諸国との比較研究を行い、ヒト試料・情報を用いる研究における我が国での課題を明らかにすることが重要である。

ある論文では、「学問を制度として国が保障することの基礎」を、①学問を文化として定着させること、②福祉国家的根拠（学問の成果を社会で活用すること）、③学問が法治国における合理性の保証者となること、の3点から説明し、「学問の自由は「学問研究をする自由」とのみ理解していると社会の理解は得られないが、研究の社会的意義、すなわち「学問研究をする自由だけでなく、市民が研究成果を思想、信条、政治行動の判断資料として享受する権利」も同時に認められて初めて、学問的真実が市民生活に反映されるという本来の学問のありかたが保障される」としている(1)。この考えは我が国の研究者でも共有されるべきであると同時に、学問の自由と研究における規制のあり方について、研究対象者となる市民を含め、学・官・社会が参加しての議論を進めることが重要である。

引用文献：

- (1)Hans-Heinrich Trute, Die Forschung zwischen grundrechtlicher Freiheit und staatlicher Institutionalisierung : Das Wissenschaftsrecht Als Recht Kooperativer Verwaltungsvorgänge, Mohr Siebeck GmbH & Co. KG, 1994

〈医療ロジスティクス研究・レギュラトリーサイエンス研究などの医療におけるアプライドサイエンス研究と人材育成〉

医療における物資の流通、医療機関での在庫管理はいまだに手書きや目視といったアナログでの対応が主流となっており、RFID 等を活用したデジタル化された物流システムの導入は喫緊の課題である。医療特有の課題に対応した効率的なシステム構築には専門家による監修が重要であるが、我が国では医療ロジスティクス研究はほとんど行われていない。臨床検査における精度の確保や管理などのレギュラトリーサイエンス研究についても、脆弱と言わざるを得ない。従って、医療経済や医療精度に直結するアプライドサイエンス研究の推進と人材育成を行うことが急務である。

〈リアルタイムの保健医療・社会・経済動向把握のための情報デジタル基盤の構築〉

感染症危機時において、全国規模での感染者数把握の重要性は言うまでもないが、医療機関での病床占有率や医療機器・防護服等の充足状況など、医療現場での感染対策に必要な情報はリアルタイムで入手可能でなければならない。また、社会・経済への被害を最小限に抑えるためには、迅速な状況把握・対策が重要である。有効な感染症対策としての政策決定に科学的根拠を与えるためには、保健医療・社会・経済に関する情報のデジタル基盤を構築し、政策科学研究を行う研究者がリアルタイムで情報を利活用できる体制を整備する必要がある。

上記の提案 1-3 に基づき、以下に研究開発推進方策例を述べる。これらの方策は必ずしも提言の全てを網羅するものではないが、直近の政策対応が望まれるものを記載した。

(1) 感染症研究における実験科学と情報科学との統合的推進プロジェクト

病原体―宿主相互作用研究を推進するため、微生物基礎研究と並行して、臨床検体を使用した研究の支援体制を整備し、基礎医学と臨床医学双方からのアプローチによる感染症研究を推進する。生命に関する諸現象を理解するアプローチとして情報科学の進展は目覚ましいものがあり、今やその活用は不可欠ともいえる時代となっている。実験科学の推進には、大量データの処理、データの可視化、データの検索、データベースの構築等が必須である。一方、情報科学により創出された仮説は、実験により証明されなければならない。感染症研究において実験科学者と情報科学者が一体となり、感染予測、予防、診断、治療に関する研究を推進するプロジェクトが急務である。ここでは無論、バイオ分野と AI 研究、あるいは数理モデル等の融合感染症研究も重要である。本プロジェクトでは、両分野を繋ぐ人材の育成法も視野に入れることが重要である。

データ収集・整備の中核となる感染症情報拠点を整備し、基礎研究により得られたデータのデータベースを構築する。その上で拠点間ネットワークの構築を行い、その統合には国研のインハウス拠点や「ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (B-cure)」などを活用する。文部科学省/AMED による「新興・再興感染症研究基盤創生事業」や AMED、JST などの基礎研究事業におけるプロジェクトでのデータの利活用、またプロジェクトで入手されたデータのデータベースへのフィードバックが潤滑になされるように、有機的に連携する仕組みの構築が重要である。

(2) 国際共同研究を基軸とした感染症制圧に向けた最先端研究推進プロジェクト

感染症は世界的課題である。国内での感染流行阻止のためには、国外でのアウトブレイク発生後、速やかに発生動向や病原体情報を入手し、水際対策を講じなければならない。また、ワクチンや治療薬開発は国境を越え人類の叡智を結集して進められるべきであり、我が国も科学技術先進国として国際社会に貢献すべきである。感染拡大時での迅速な情報共有・国際共同研究の推進には、平時からの人材交流を中心とする有機的な連携体制が前提となる。

既に文部科学省／AMED による拠点形成事業で整備されているアフリカ／アジア諸国の感染症研究機関との連携に加えて、最先端感染症研究を行う欧米諸国等の研究機関との連携体制や人的交流を強化することが重要である。米国 NIH／CDC、仏パスツール研究所など、欧米諸国等の感染症研究機関との共同研究を推進する。

(3) 感染症の制圧に向けた動物資源体制の充実とその活用を目指したプロジェクト

「リソースの無いリサーチ」はあり得ない。しかしながら、今回の COVID-19 はリソースの充実とその有効な活用法の課題を浮き彫りにした。病態解明研究やワクチン開発に必須のサルなど大型動物での動物実験体制（実験設備の拡充・実験動物の国内供給体制整備）を充実させることが重要である。獣医師などこの分野を担う人材育成も急務である。本プロジェクトでは今まで比較的「光が当たらなかった」研究分野の充実とその活用、人材育成に関するオールジャパン的なプロジェクト推進を行う。

これも文部科学省／AMED による「ナショナルバイオリソースプロジェクト」による基盤整備と利用側である「新興・再興感染症研究基盤創生事業」などが必要なリソース整備に向けて持続的な意見交換などが行われることが必要である。

(4) 感染症対策におけるトランスサイエンスや医療倫理のあり方に関するプロジェクト

Society 5.0 の具体像を共有し、これを実装するため、新しい社会を牽引する科学技術・イノベーション政策を実現していくためには、従来の自然科学的アプローチのみでは不十分であることは明らかである。「感染症と社会」を主軸とした、人文・社会科学分野と自然科学分野の垣根を取り払った真の融合領域を立ち上げることが重要である。特に、新型コロナウイルス感染拡大で明確になった、感染対策におけるトランスサイエンスの重要性を考慮し、生命医科学と政策との連携、社会・市民への情報発信など、感染対策時に求められる統合知の創出に向けた研究を推進する。

また、学問の自由と研究規制（医療倫理）のあり方について、学問研究が真に社会に受け入れられるためにはどうあるべきか、国や社会・市民に合理的な判断を下すための根拠を提供するという学問の社会的意義を念頭に置き、議論を深める。いずれにおいても、研究先進国の事例と比較研究を行うなど、分野を問わず幅広い視点からの学際的なプロジェクトを推進する。

これらを進めることによって、我が国における科学研究のあり方と社会的意義を改めて明確にし、科学技術基本計画で述べられている、行動変容や新たな価値を生み出す社会システム基盤の構築、非連続な変化にも対応できる安全・安心で強靱な社会システム基盤の構築、持続可能な社会の実現に向けた戦略的な研究開発の推進、等を目指したプロジェクトの成果が期待される。

JST における「戦略的創造研究推進事業」などの基礎研究事業などや社会技術研究開発センター（RISTEX）がテーマを一にして取り組むことや、自然科学と人文・社会科学の両者が協働し

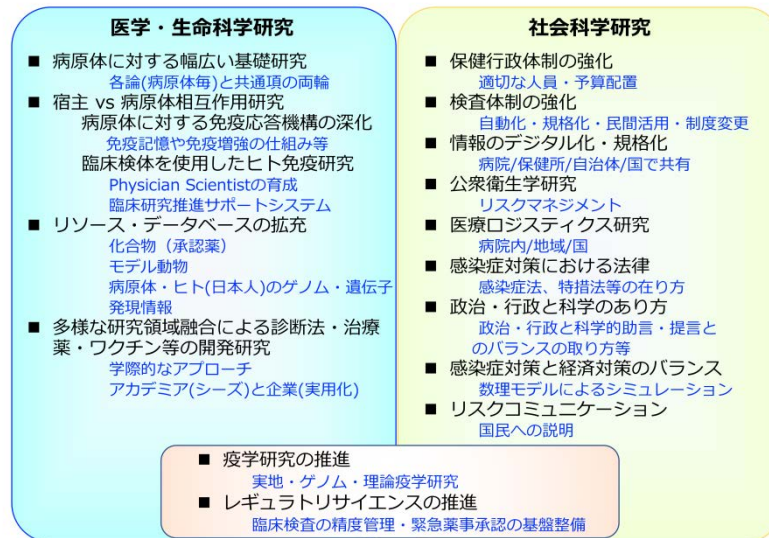
て申請することを要件とする新しい事業の枠組を検討することが求められる。

(1) ～ (4) に共通するのは、データやリソースといった基盤となる拠点整備と利用者となるプロジェクトベースの研究の連携の構築、および基礎医学と臨床医学、実験科学と情報科学、自然科学と社会科学のような異分野のコミュニケーションプラットフォーム構築の重要性である。

2. ワークショップのまとめ

2回のワークショップにより抽出された15課題を総括し、ポストコロナを見据えた我が国の感染症対策に資する科学技術戦略として、以下の5項目を重点的に進めるべき項目とした。

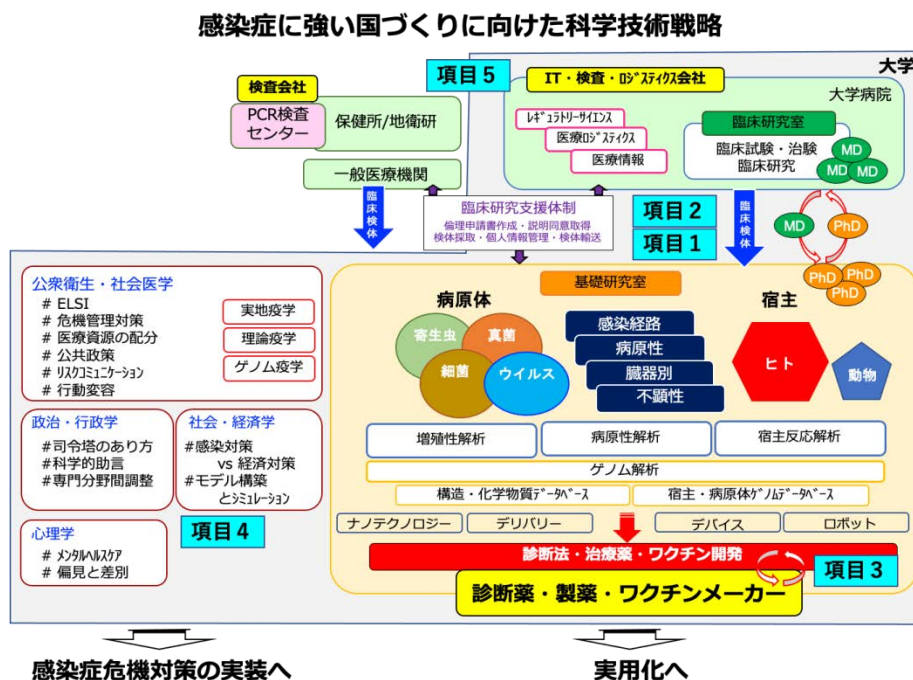
ポストコロナ（新興感染症）を見据えた研究開発戦略ワークショップにて抽出された課題



重点項目

- 項目 1: 病原体に対する幅広い基礎研究の推進とそこから得られる知識の統合
項目 2: ヒトを対象とした宿主-病原体研究推進のための研究基盤の構築
項目 3: 加速的な診断・治療・予防法開発と実用化を可能とする多分野融合・産学
連携研究構造の整備
項目 4: 自然・人文・社会科学の統合知による感染症対策関連研究基盤の創出
項目 5: 保健医療体制・感染症検査体制の強化に資する研究領域の活性化

この5項目は必ずしも各々独立した関係にあるわけではなく、密接に相互に関連している。それを図示化したものが下記図となる。以下にそれぞれの項目の課題と解決策をまとめる。



項目1：病原体に対する幅広い基礎研究とそこから得られる知識の統合

【課題】

- 病原体の種類は多岐にわたり、それぞれの病原体研究は国内で持続的に行われている必要がある。新型コロナウイルス感染症は SARS、MERS と同じコロナウイルスに属する SARS-CoV-2 により引き起こされるが、その感染病態はいずれとも大きく異なる。しかしながら、ウイルス自体のゲノム構造や複製サイクルなどにおける共通点は多い。SARS、MERS 感染拡大時に各国で得られた科学的知見は、現在 SARS-CoV-2 の理解、創薬開発等に大きく貢献しているが、日本ではコロナウイルスを専門とする研究者はわずかである。ちなみに、昨年の日本ウイルス学会学術集会でのコロナウイルスの演題はわずか4演題であった。
- 今回の新型コロナウイルス、SARS、MERS、新型インフルエンザなど問題となる新興感染症の多くは動物に由来し、今後起こり得る未知の感染症についても動物に起因する可能性が高い。従って、ヒトで問題となる感染症のみでなく、人間に伝染する動物の疾病の研究推進体制が不可欠となる。
- 病原体研究に参画する若手研究者は減少の一途をたどっている。日本ウイルス学会の会員数は10年前に比べて2/3に減少している上、ウイルス学領域内でもウイルス毎に細分化されるため、各ウイルスの研究者層はさらに脆弱である。
- 我が国では感染症が問題となることが少なく、新たな感染症はほとんど国外から入ってくるため、国内での臨床検体収集体制・研究体制が整えられていない。
- 疾病のトレンドはがんや生活習慣病にシフトしていることに加え、感染症研究は社会的背景の影響を受けやすいため研究費支援が断続的になりやすい。
- 多くの感染症は国外で発生する。アジア・アフリカ等の感染症流行国の研究機関との連携を取り、国外感染症発生早期での事態把握を行うことで、効果的な水際対策を取

ることが可能となる。一方で、欧米諸国等の最先端感染症研究を展開する研究機関と平時から連携体制を構築することで、ワクチン等の共同開発を可能とする。

- ハイスループットな手法での遺伝子解析技術の汎用化、スパコンや通信網の性能向上により、情報を用いたデータサイエンスの重要性が飛躍的に高まっている。

【解決策】

- 今後起こり得る感染症危機への備えとして、国全体として幅広い病原体に対する基礎・応用研究を持続的に支援し、微生物研究の裾野を広げる。医学・獣医学の横断的な連携（ワンヘルス・アプローチ）研究も推進する。
- 一方で、国の危機対応としてパンデミックを起こす蓋然性が高い病原体を特定し、関連病原体についてはデータプラットフォームや流行情報等 IoT を強化し、研究と創薬・ワクチン開発等に軸足を置く。
- 微生物の分類や研究領域の専門性を超えた新たな研究体制を創設し、これまでと異なる視点での微生物研究を推進する。
- 感染症流行国と先進国の感染症研究機関に拠点を設定し、平時から人材派遣を行うなど、有機的な連携体制を構築する。

項目2：ヒトを対象とした宿主-病原体研究推進のための研究基盤の構築

【課題】

- 感染症は宿主と病原体の相互作用であり、いずれか一方のみの研究では疾患としての全体像把握は不可能である。感染に対する宿主生体反応としての免疫応答は個体レベルでの高度なネットワークの上に成り立っているため、感染病態の理解は臨床検体を用いた研究無くして不可能である。宿主防御系としての免疫応答系の理解は近年大きく進展しているものの、課題は多く残されている。特に、ワクチンの基礎となる免疫記憶とその操作法あるいは感染における免疫抑制機構等に関する理解は充分に進んでいるとは言いがたい状況であることから、学問横断的かつ長期的な基礎研究の推進が必要である。また、COVID-19 による重症化が高齢者に多いことを考えれば、免疫系と老化に関する研究も重要であり、その成果は臨床研究にも応用されると考えられる。ちなみに、COVID-19 については、7月初旬時点でプレプリントサーバー（medRxiv, bioRxiv）への投稿論文数が 6,000 を超えており、米国・中国・欧州諸国からの臨床研究、あるいは臨床検体を用いた研究が多数であった。しかしながら日本からの論文数は桁違いに少なく、感染症臨床検体を使用した研究実施体制が十分でなかったことが一因と考えられる。
- 近年、基礎医学の研究室で理学・農学・工学などの学術的背景を持つ基礎研究者（PhD）が医学研究に参加することが一般的になってきた。一方、臨床医学の研究室では臨床医（MD）が中心で PhD が在籍することは稀であり、PhD と MD が共に研究を行える場は少ない。ヒト感染症を分子レベルから疾患レベルまで統合的に理解するためには、基礎と臨床双方からの目線で宿主-病原体相互作用解析を行うことが重要である。
- ヒト疾患研究では、疾患を理解する医師が参画することによって病態の理解は深まる。

2000年代に入り、研究を志す医師が減少傾向にある。研究能力を有する研究医（Physician Scientist）の育成は喫緊の課題である。

- ヒトも病原体もゲノム情報によりその性質が規定されている。宿主－病原体相互作用を理解するには、ヒト・病原体ゲノム情報と臨床病態との関連解析を行い、その知見を蓄積するためにデータプラットフォーム化することが重要である。
- 微生物の病原性理解には免疫／炎症反応などのヒト側因子の解析が必須である。実験的手法により得られる機能情報等に加えて、Transcriptome, Proteome, Metabolomeなどの網羅的なオミックス解析により生命現象を分子ネットワークシステムとして理解することで、感染現象の全体像を詳細に理解することが可能となる。”疾患=異常”を理解するには“正常”を知る必要がある。新型コロナウイルス感染症においては人種間での重症度の違いも示唆されており、遺伝的背景を考慮した日本人レファレンスデータのさらなる拡充が重要である。
- 一部のナショナルセンターや大学病院を除いては臨床研究の支援体制がなく、患者診療や院内感染対策等の現場対応で多忙を極める臨床医自身が倫理申請書の作成から同意取得に至るまでの倫理的対応をせざるを得ず、協力の意思がありながらも実質的に困難となっている場合もある。

【解決策】

- 基礎研究者（PhD）と医師（MD）の垣根を越えた感染症専門家集団が、ヒトの感染症を「ヒト」と「病原体」双方からのコンテキストで研究を行う体制を構築する。
- 大学の医学教育体制の改革等によって研究医の育成体制を充実させる。
- 東北メガバンク ToMMo 等を拠点としたヒトバイオバンク、ゲノム／オミックスデータプラットフォーム等をさらに充実させる。
- ヒトゲノム情報・臨床情報と紐づいた病原体ゲノム情報データプラットフォームを構築する。
- 倫理申請や説明同意取得などの倫理対応の支援など、臨床検体を使用する研究の支援体制を整備する。

項目3：加速的な診断・治療・予防法開発と実用化を可能とする多分野融合・産学連携研究構造の整備

【課題】

- 多くの感染症は短期的な疾患であり、創薬対象として企業のモチベーションを高揚しない。国内で抗ウイルス薬開発に興味を持つ企業が少ない。
- 創薬・ワクチン開発では、基盤となるウイルス学に加え、構造生物学・酵素学・熱力学・免疫学・ワクチン学といった多様な研究領域からなる学際的なアプローチが重要である。
- ワクチンには、DNA, mRNA, ペプチド、サブユニット、不活化、ウイルスベクター、生ワクチンなど様々なプラットフォームがある。新型コロナウイルスに対するワクチ

ンとしていずれも一定の有効性は期待されるが、副反応については予測ができない。感染症危機時により多くの人へのワクチン接種を可能とするためには、様々なプラットフォームを用いたワクチン開発が進められるべきであるが、人材・研究費が不足している。

- アカデミアで創出されたシーズを実用化するためには、実用化へのノウハウを有する企業との連携が必須である。未知の感染症による感染拡大においては、スピード感のある対応が必要であり、その時点で存在するシーズを迅速に安全に当該感染症制圧に向けて実用化することが重要である。
- 今回の新型コロナウイルス感染拡大のような世界的流行時には、国内でワクチン製造・供給を完結できる体制を考慮しておく必要がある。
- ワクチン開発における安全性・有効性実証には、大型動物を用いた動物実験が不可欠である。国内においてサルを用いた動物実験が可能な施設は限られており、実験用サルの供給は輸入に依存している。今回の新型コロナウイルス感染症でのワクチン開発競争の中、実験用サルのニーズが高まっており、既に世界的に入手が困難となっている。
- 新型コロナウイルス 感染症においては、コロナウイルスに対する治療薬が存在しないため、各種既承認薬がその治療に使用されており、一定の効果を示している。このような既に安全性が確認されている既存薬の活用（ドラッグリポジショニング）は迅速に臨床使用することが可能であり、当該感染症に特化した治療薬・ワクチンの創出までの重要な治療手段となる。既承認薬の抗ウイルス効果検証のためのスクリーニングは迅速に網羅的に行われるべきである。しかしながら世界中に 8,000 種類以上の承認薬および第 II 相試験以上に進んでいる薬剤の中で、現在わが国のアカデミアで入手可能なものは 3,000－4,000 種類に限られており、可能性が半分以上削られている状態である。新規薬剤の候補となり得る化合物情報も乏しい。

【解決策】

- 大学の部局や国立研究開発法人の開発部門と製薬企業のペアを複数創設し、全国の大学等の感染症関連部局員の国立研究開発法人の開発部門との兼任を奨励し、有機的な連携体制を構築する。
- 長期的な視点に立って、企業とアカデミアの人材交流を促進する体制の構築を図る。
- サル等大型動物のための動物実験施設を拡充するとともに、繁殖体制を構築し、国内での実験用サルの供給体制を整備する。
- 化合物ライブラリーや既承認薬などの化合物リソースや化合物情報データベースプラットフォームを拡充する。

項目 4：自然・人文・社会科学の統合知による感染症対策関連研究基盤の構築

【課題】

- 今回の新型コロナウイルス感染拡大で、感染症対策には自然科学、人文・社会科学を横断する様々な研究領域の専門家が結集し、全体性を考慮しながら知を統合して問題

解決に取り組むことが非常に重要であることが明らかとなった。しかしながら、そもそも専門家が不在で教育の場すらない研究領域や、研究費獲得の機会が限られている研究領域がある。感染症対策に資する研究分野を開拓し、国内での研究基盤の創出を行うべきである。

- 疫学調査は感染症制圧の基本である。疫学研究は大きく実地疫学・分子（ゲノム）疫学・理論（数理）疫学に分けられ、そのいずれも感染症危機においては感染動向把握において重要な役割を果たす。実地疫学は疫学調査の基本であり、実地疫学によるクラスター対策は我が国における新型コロナウイルス感染拡大初期において効果的に機能した。分子疫学は疫学調査において鑑識としての機能を持ち、疫学調査に科学的証拠を提示するものである。分子疫学によるトレーサビリティは感染動向の把握には欠かせないものであり、遺伝子解析技術・AIによるビッグデータの解読などの新規技術によるさらなる発展性が期待される。理論疫学は未来の感染動向を予測するものであり、社会・経済活動の制限など政策決定において重要な根拠となり得る。解析手法によりその予測結果は異なるものであるため、専門家間での検証や議論が行われることが重要である。しかしながら、我が国において感染症疫学研究はマイナーな分野であり、いずれにおいても研究者層が脆弱であり、また研究費確保も難しい状況である。
- 今回の新型コロナウイルス感染拡大において、司令塔のあり方、専門家・科学的助言のあり方について、未だに正解を見出せずにいる。専門家の意見がいかんして政策決定に反映されるべきか、そのための制度設計はどうすればいいのか、が具体的に問われることとなった。世界的に見ても政治と科学の関係は複雑・多様であり、現在進行形で進行中の新型コロナウイルス感染症におけるこの課題は今後、慎重に分析し適切な在り方を検討していく必要がある。例えば、政治・行政の側ではともすれば専門家の意見を都合よく利用していると疑われる事例も見受けられることから、科学的知見の独立性確保に向けた制度設計が喫緊の課題である。また、専門分野間の客観的な調整基準の作成、例えば経済と感染症をどのように調整するか、そして一連の決定の中で、政治が責任を担保するにはどうすれば良いか、などについての研究が重要となる。
- 感染症対策と経済対策は、人口当たりの死者数を最小限にすることと、経済活動の低下を最小限にすることのトレードオフの関係にある。経済的なダメージを最小限に抑えながら感染収束に向かうためのランドスケープを明らかにするためには、リアルタイムスケールでの対策検討と推計モデルの構築が必要であり、経済活動をリアルタイムに捉えるためのサーベイランスシステムが必要である。
- 新型インフルエンザウイルス感染拡大を想定した新型インフルエンザウイルス等対策特別措置法（特措法）は、新型コロナウイルス感染拡大において法的根拠の下での緊急事態宣言・外出要請等を可能とし、一定の感染拡大抑制効果が認められた。しかしながら、新型コロナウイルス感染症は新型インフルエンザウイルス感染症とは病型が大きく異なっていたため、特措法の効果には疑問点も指摘されている。従って、新型コロナウイルス感染拡大において、新型インフルエンザ対策基盤がどのように生かされたのか、あるいは生かされなかったのか、医療・公衆衛生・経済学などの専門家により様々な角度から詳細に検証されることが重要である。また、来るべき未知の感染症に対して、いかなる病態の感染症に対しても柔軟に対応可能な拡張性のあるシナリ

オランダスケープを構築するために、感染症危機対応に当たるステークホルダーでの議論を深めておくことが重要である。

【解決策】

- 感染症疫学研究、人文・社会科学研究における感染症対策関連研究を支援する。感染症対策研究に特化した研究費を設定し、多研究領域からなる学際的なアプローチによるトランスサイエンス研究を積極的に支援する。研究成果の評価軸を再考し、論文業績のみでなく、実社会への貢献度など、意味の評価に基づいた評価軸を設定する。
- 社会・経済動向を把握し、迅速に経済対策としての政策を形成し実行するために、経済活動のリアルタイムサーベイランスを可能とする電子政府基盤インフラを構築する。

項目 5：保健医療体制・感染症検査体制の強化に資する研究領域の活性化

【課題】

- 我が国における感染症への対応を行う保健行政機関として、地方自治体では保健所・地方衛生研究所（地衛研）、国においては国立感染症研究所（感染研）がある。衛生状態が良く、パンデミックと呼ばれるような感染症大流行がほとんど起きてこなかった我が国において、いずれの機関も予算・人員が年々減らされている。その中で、今回の新型コロナウイルス感染拡大が起き、保健所では人員不足の中での発生状況把握から PCR 検査の実施、陽性者への聞き取り調査など多岐にわたる業務を行うこととなった。保健所・地衛研いずれにおいても手作業での PCR 検査であったため、処理能力には限界があった。感染研においても担当部署の職員が、検査系の立ち上げ、ウイルスの分離・配布、感受性細胞の樹立、治療薬に関する研究など、米国の CDC, FDA, NIH で行う仕事を担当している状態であり、感染症関連の保健行政体制の強化は喫緊の課題である。
- 国・地方自治体での指揮命令系統体制が明確化されておらず、市町村レベルに設置された保健所と都道府県のリーダーシップにズレがあり、医療・保健行政の現場への負担増の原因となった。
- 我が国における感染症対応の法的根拠は「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）」である。公衆衛生学的な感染拡大防止を目的とした感染症法に規定される行政検査は保健所・地衛研・感染研のみで行われることとされており、症状があっても検査を必要としている場合でも行政検査の対象基準を満たさないと検査ができないという制約があった。また、当初は指定感染症とされた新型コロナウイルス感染症の感染者は、無症状でも感染症法に基づいて感染症病床に入院させなければならない、感染症指定病床の逼迫に伴い陽性者を増やさないために PCR 検査数を制限するという、本末転倒ともいえる状況が生まれたとの指摘がある。現在では軽症者は宿泊施設や自宅での療養へと移行しているが、PCR 検査実施件数は、いまだ他国と比べて格段に少なく、感染拡大から半年を経過した今もなお、十分な検査体制の整備とはできていない。
- 我が国の医療の現場では 2000 年から本格的に電子カルテシステムが導入され、現在

は400床以上の病院では85%が電子化されている。しかしながら医療情報は個人情報を含む機密情報であるため、その流通については医療機関が極めて慎重となっていることに加えて、病院ごとに電子カルテシステムが異なっており互換性ないため、医療業界ではデジタル化による情報共有システムの構築が他業界に比べて遅れている。医療は一医療機関の中で完結するものではなく医療機関での情報連携が必要であり、さらにはスマートフォンが普及した今、個人が自身の医療情報にアクセスできる時代になりつつある。保健行政にいたっては、医療機関から保健所への感染症届出に関しては未だに手書きのファックスによるアナログでやりとりがされており、保健所における業務過多をさらに圧迫する一つの要因となっている。万全のセキュリティ対策が施された国により規格化された保健・医療情報システムのデジタル化は、新型コロナウイルス感染症対策のみならず、我が国の医療・保健行政において喫緊の課題である。

- 未知の病原体による感染拡大時には、迅速に当該病原体に特異的な遺伝子検査法を立ち上げ普及する必要がある。本来、臨床検査においてその精度確保が重要であるが、感染拡大時には緊急的なニーズにより十分に精度が担保されないまま、診断に用いられることが起こり得る。そもそも、遺伝子関連検査の精度確保、研究用試薬や緊急薬事承認の整備基盤については、米国には複数の機関が存在し、検査時の第三者認定は70年の歴史で義務化されているのに対し、日本で2018年に法律ができたばかりで関係する国家機関が存在しない。また、我が国においてレギュラトリーサイエンスは非常に脆弱であり、学問領域としての研究もほぼ行われていない。
- 新型コロナウイルス感染症感染拡大初期には国内でマスク、防護服などが不足し、院内感染対策に重大な影響を及ぼした。現在の日本の病院においては、リアルタイムでの在庫管理がほとんど行われていない。多くの病院でいまだに発注は電話やファクス、納品確認は紙伝票と目視検品で行われている場合が多く、デジタル化されていないのが実情である。大学病院には医療物流や医療材料を扱う講座はなく、医療ロジスティクス研究を行う講座がない。

【解決策】

- 感染症危機での行政における指揮命令系統を明確化する。
- 日本を5-6ブロックに分けた感染症検査・情報システムを構築し、各ブロックでの自動化大量PCR検査を可能とするPCR検査センターを設置する。我が国発の最先端ロボット技術を使用した自動化システムを導入する。
- 保健・医療情報体制をデジタル化する。全国統一規格で情報をデジタル化し、クラウド化を推進する。
- 流通から消費まで把握可能な医療ロジスティクス情報基盤を整備する。RFID等を利用した物流システムのデジタル化により、オンライン上でのリアルタイムの在庫管理により状況を把握する。流通の効率化、院内物流の効率化、管理負担の軽減のみならず、医療経済的損失を大幅に軽減することができ、何よりも医療の安全につながる。電子カルテに物流管理を融合させたシステム構築により、業務の効率化が可能となる。感染症危機時には国全体で医療資源管理が必要となるが、会社によってプラットフォームが異なると、互換性がなくデータの集約が不可能になるため、民間を巻き込んで

の国内統一規格の医療ロジスティクスプラットフォームを構築する。

- 世界的感染拡大時に国内完結型の検査体制を余儀なくされることも想定されるため、精度管理等を行う関係組織を整備する。
- 医療ロジスティクス研究やレギュラトリーサイエンス研究は、臨床現場に即貢献する実学としての研究領域である。新規性・独創性を求める研究開発とは異なる、臨床現場に即貢献可能な実学としてのアプライドサイエンス研究を推進し、人材の育成を行う。ファンディングにおいて、研究の評価軸として論文業績のみではなく、データプラットフォームの構築や臨床検査の精度確保など実践の場への貢献度など、多様な価値観に基づく研究成果の評価軸を設定する。

3. ワークショップ報告

CRDS では、2 回のワークショップを開催し、新型コロナ感染症にまつわる諸問題について異なるテーマで議論を行った。それぞれ 15 名前後の多様な有識者からの話題提供と総合討論からなり、以下の章においてその内容を報告する。

3-1 中長期視点で推進すべき医科学・生命科学研究

3-2 公衆衛生学、疫学、医療経済学、保健医療政策学など保健・医療と社会・情報科学

なお、先に述べた本提言の内容は本ワークショップの内容を基礎情報として活用し、CRDS としての見解をとりまとめたものである。

3-1 中長期視点で推進すべき医科学・生命科学研究

3-1-1 話題提供

①これまでの主な取り組み

ウイルス研究と政策の歴史

岩本愛吉（日本医療研究開発機構）

ウイルスに対するワクチンは、本来であれば最初にジェンナーをあげるべきだが、時代がスケールアウトしているので、20 世紀の半ばに組織培養が大量に安全にできるようになった以降の経過を上段に示した（図 1）。下段の治療薬を見ていくと、1970 年代以降の分子生物学の進歩が大きく作用し、アシクロビルを筆頭として、微小化合物に関しては満屋裕明先生の AZT とか、抗インフルエンザ薬、あるいは抗 HIV 薬が作られてきた。生物製剤にしても、組換え遺伝子技術の初期にインターフェロンが谷口維紹先生によってクローニングされて、それが薬になった。

ワクチン開発と治療薬開発

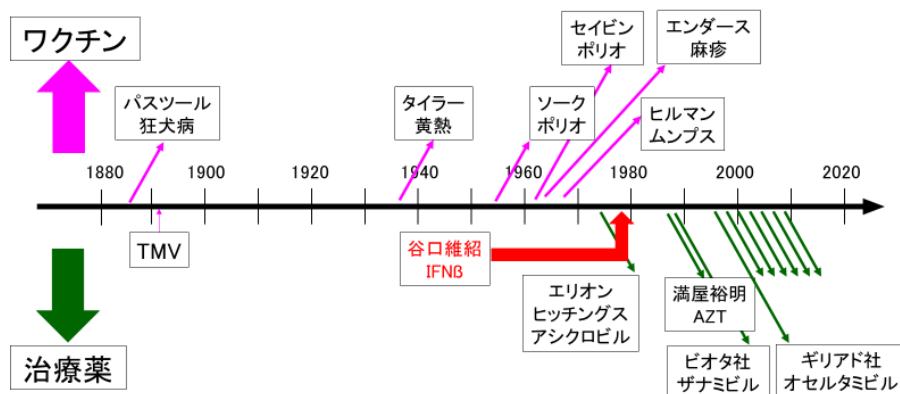


図 1

基本的には、ワクチンや抗ウイルス薬の開発を感染症の一つの領域と考えるのではなく、先端的な基礎科学全体とウイルス学がそれぞれに相互の問題点を理解し合って、やり取りをするということが重要なんだろうと思う。そういう点では 20 世紀の初め、あるいはそれ以前からニワトリやマウスで感染しやすい動物（近交系動物）が作られていたということだとか、組織培養が大量・安定してできるようになって、ウイルスが分離され、ワクチンや治療薬が作られるようになった。ウイルスから逆転写酵素が発見され、遺伝子クローニングの大きな武器となった一方、モノクローナル抗体は、まさにウイルスの診断や治療の手段となった。野本明男先生のポリオモデルに代表されるように、ポリオウイルスに対するヒトのウイルス受容体をマウスに発現させ、マウスで人のポリオワクチンの効果を定量的に確認できるようになった。一方で、大量のアデノウイルスベクターによる遺伝子治療の治験中に死亡事故が起こったこともある。先端的な基礎科学に裏打ちされたウイルス学は医療に大きく貢献してきたが、さらに安全性を含んだ研究を追求していくことが必要である。

ウイルス学と関連他分野のドッジボール

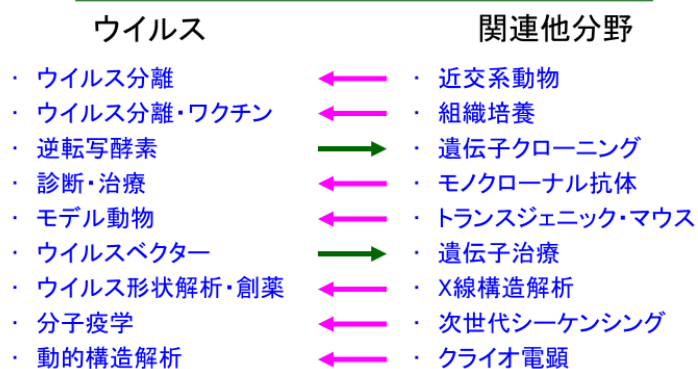


図 2

蛋白質の X 線構造解析、クライオ電顕等の構造生物学に関しては、新規の構造を追求する研究者と、構造と機能の連関を求める研究者がいる。日本はどちらかというと最先端の構造を追い求める先生方はある程度いるが、既に一度解かれた構造を機能と併せてコンピューター縦横に研究する研究者がいないのではないかと。その点は、この 10～15 年の間にかなり中国においていかれてしまった。

次世代シーケンス技術（NGS）は、今回の新型コロナウイルスの初期過程で、感染研の病原体ゲノムセンターが分子疫学に使って、3 月から 4 月にかけて急激に増加した国内流行が武漢由来のウイルスではなく、ヨーロッパから持ち帰られたウイルスだったということを示した。日本のような島国の場合、航空機を使って旅行する現在においても、水際でウイルスの流入を止めることが如何に大事かを示すデータだった。まさに最先端のサイエンスとウイルス学がもっと交わる必要があるし、ウイルスベクターを難病やいろいろな他の病気の治療にもっと使えるようにしなければいけないと思う。

特定のウイルスの研究が人の疾患研究や医療に関して大きく貢献してきた例として、がんウイ

ルス研究の歴史を挙げたい。がんを起こすウイルスにも DNA ウイルスと RNA ウイルスがあるが、1980 年頃、「RNA TUMOR VIRUSES」という本が、まさに我々にとっては聖書のようなものだった。今では RNA TUMOR VIRUS という用語が死語になったぐらい研究や時代が進んだ。腫瘍から作った細胞フリーの濾過液で、腫瘍を動物から動物へうつせることを示して、Rous がラウス肉腫ウイルスを見つけた（1911 年）。Howard Temin と David Baltimore が逆転写酵素を発見して、Peter Vogt と Peter Deuschler がウイルス上のがん遺伝子を見つけた（1970 年）。さらに Michael Bishop と Harold Varmus が、細胞の中にもともとがん遺伝子があるんだということを見つけてきた歴史がある（1979 年）。ぼくはレトロウイルスの研究者だが、その頃に豊島先生が、もうがん研究にウイルスは要らないとおっしゃった。僕のやっていたレトロウイルスはがん遺伝子を持っていなかったから、当時、先端研究からおいていかれたような気持ちになったけれども、決してそうではなく、その後も HIV が出てくるとか、HTLV-1 の病原性の問題や治療も全く解決していないというようなことが起こっている。ウイルスとその他の研究というのは、一緒に進歩していかなければいけない。ウイルス学から始まったがん研究だが、その後まさに多数のがん遺伝子、がん抑制遺伝子が見つかって、今では遺伝子のパネル検査が保険収載されるであとか、標的治療薬によって非常に副作用の少ない、効果の高い治療も見いだされている。ウイルス学は、疾患領域の発展に大きく役立ってきた。

政策面では、日本の感染症研究は社会問題に大きな影響を受けて進んできた。研究費や研究者の流動性が大きく、社会問題の影響を受けすぎてきたという反省もある。一方、ウイルスと病気の関係においては、ウイルスの理解がある程度済んだところで止まってしまい、病態や治療の研究が著しく遅れてしまっているものもある。HTLV-I を例として考察してみたい。1970 年代後半、高月清先生が成人 T 細胞白血病（Adult T cell Leukemia : ATL）という病気を発見した。ATL の患者血清には、ATL 細胞特異的な抗体があること等から ATL はウイルスが原因であることを推定した（1981 年）。吉田光昭先生が、そのウイルスが逆転写酵素を持つレトロウイルスであることを証明し（1982 年）、80 年代から 90 年代の間に主要なウイルス学の問題を大体明らかにした。ウイルスは、1980 年に Robert Gallo がセザリ症候群の患者から分離したウイルスと同じで、HTLV-I と名付けられた。HTLV-I は、母乳を主とする母子感染により感染してから 50 年ぐらいたって ATL を起こし、それよりやや早く神経難病である HAM を起こす。ウイルスの性質は良く研究されたが、感染してから発病までが長いこともあり、患者さんの治療と研究がなかなか結びつかなかった。ようやく最近になって、小川誠司先生が ATL の発症と関連したゲノムの変異を 400 ぐらい報告した（2017 年）。たとえ数は大きくても、そういうゲノム変異が分かってくると、北林一生先生（国立がん研究センター）と第一三共の共同研究で、多数の遺伝子のうち幾つかは同じような転写因子で制御されており、ある転写因子の抑制薬を作れば、そのあたりまとまってがん遺伝子の作用を抑えられるかもしれないというような治験が進んでいる。HAM では山野嘉久先生（聖マリアンナ医大）が、CCR4 のモノクローナル抗体を使った国際共同研究をやって治療成績を上げている。さらに、中島孝先生（国立病院機構新潟病院）が HAL という医療ロボットを使って、HAM 患者さんの QOL を高める研究をしている。このような治療の展開がみられる一方、母子感染の予防は一定の成果をあげたが、性感染予防が進んでいない。実は日赤の研究で、性感染が年間 4,000 件ぐらいあるのではないかというようなデータもある。さらに、病気に至るまでの長い期間における疾患予防研究がなかなか進んでいない。要するに一つのウイルスに関する理解が進んでも、そのウイルスに対する予防や疾患研究が充分かどうか、総合的に見極め

る必要がある。主にパンデミックに焦点を当てて、20 世紀以降に問題となってきた腫瘍ウイルスを年表で示した(図 3)。年代の左側は呼吸器感染症。右側は呼吸器感染症でないものを列挙した。色づけで書いてあるのはパンデミックと言えるレベルの患者さんがいる病気だが、インフルエンザとコロナが圧倒的に多い。つまり、パンデミックを起こす新興ウイルスには呼吸器ウイルスが多く、特に近年はコロナによる大規模流行が頻発している。今後のパンデミックを考えると、全く未知の病気が日本にやってきて何かを起こすことよりは、インフルエンザかコロナがもう一回起こる可能性のほうがはるかに高い。

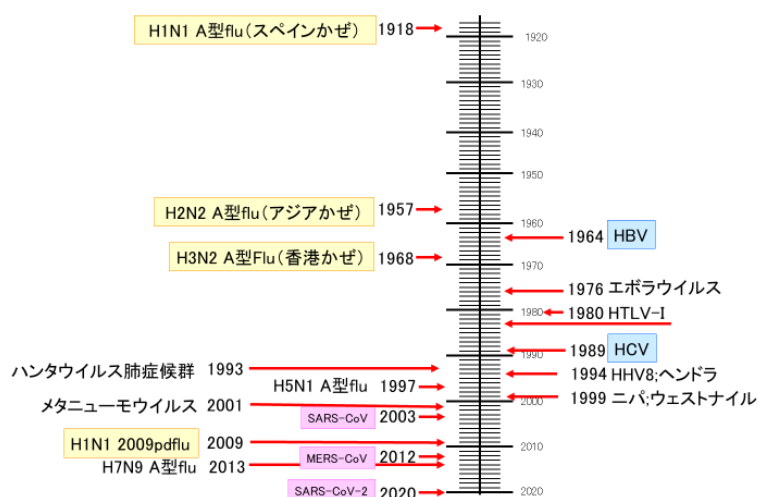


図 3

今回国内に上陸する前にもう既にウイルスの遺伝子配列は中国から発表されていた。これを考えながらパンデミック対策をしたほうがいいのか。分子疫学や PCR のような遺伝子情報を使ったパンデミック対策と、それからもう少し時間のかかる研究開発を分けて考えたほうがいいのか。コロナウイルスは RNA ウイルスの中で最も長いウイルスだと言われるし、いろいろな問題点がある。このウイルスだからこういうことが起こるといようなウイルス学研究だけではなく、高齢者と若い人たちの病原性の差は何だとか、病態や治療、予防のために重要なウイルス側と宿主側の因子は何だとはっきり示すようなサイエンスをぜひとも期待している。

【質疑応答】

- 問 一つは、今回の新型コロナの発生地である中国の科学のレベルは最近非常に高くなっている。先生のように現地で、しかも中国の奥地まで調査に行かれている立場から見て中国とのこれからどう付き合っていけばいいかお伺いしたい。もう一つは、AMED のこれから新型コロナのポストコロナに向けてどういう方向で今考えておられるのかを差し障りのない範囲でお話いただけるとありがたい。
- 岩本 中国は国と国との付き合いになると難しいので、研究者間の腹を割った付き合いが非常に大事。それはこっち側から行って、向こうから来てもらって、ディスカッションした後は一緒に酒飲んでお互いへべれけになってもまだ付き合っているというぐらいの人間関係をつくらないと無理だと思う。サイエンスに関する公式な表明だけで付き合えるレベルが全てではない、

というところがある。

AMED の研究だが、今回の場合のように急なパンデミックに際しても、なかなか平常のファンディングのシステムの延長でしか研究支援ができていない。そういう中で、いかに研究者の間の競争感を生みながら、さらに切磋琢磨していただきながら、いいものを早く作るかというような段階的なファンディングのシステムも必要だろうと思うのと、データ研究者、情報学者がもっと入っていただく必要があると思う。もう一点、AMED はまだ出来て 5 年の組織で、省庁から来た予算の裁量権や次の予算に関する発言権が乏しい。

薬剤開発の展望とアカデミアへの期待

佐藤彰彦（塩野義製薬／北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）

今日は産学連携いわゆるアカデミアと企業ということと、コロナの薬剤について説明する。

産学連携に関して、塩野義製薬による抗ウイルス薬研究はもともと 1988 年に京大ウイルス研の日沼先生が塩野義製薬に来られてシオノギ医科学研究所をつくったことに始まる。1990 年からエイズの薬に取り組むことになり、アカデミアなど様々なところで勉強する機会を得て、1995 年に Capravirine を見出した。Dolutegravir は 2007 年に IND、2013 年に承認となり、インテグレースの酵素スクリーニング開始から 19 年をかけて薬になった。Cabotegravir は、昨年承認されたので、26 年もかかったことになる。HIV に関して、これだけ続けて塩野義製薬で研究開発でき、化合物を上市できたのは、アカデミアの力、日沼先生のお力に依ると思う。

インフルエンザに関しては、2006 年にバイオクリスト社の Peramivir を筋注で開発しないかという話があり、日本では静注薬で開発することになった。インフルエンザに取り組むにあたり、北大の喜田先生の下に研究員を派遣して様々な技術を導入した。Peramivir は 2 年半で承認されている。インフルエンザでは経口薬が求められていたことから、Baloxavir という薬も開発した。Baloxavir は 2 メタルキレートで、ほぼ Dolutegravir と同じ骨格を使っている。これもアカデミアと企業が一体となって取り組んだ成果だと思う。

私は、2013 年に新興・再興感染症研究を行うため、喜田先生にお願いして若手研究員 2 人を連れて北大で実験を開始した。2018 年にはシオノギ抗ウイルス薬研究部門をつくっていただいた（図 1）。

塩野義における抗ウイルス薬研究について



- 1988年 京都大学名誉教授 日沼先生が塩野義医科学研究所を設立
- 1990年 抗ウイルス薬研究を開始（京大ウイルス研から技術導入）
- 1995年 抗HIV薬 S-1153、Capravirine (NNRTI) IND ⇒ 導出、中止
- 1999年 抗HIV薬 S-1360 (INI) IND ⇒ 中止
- 2005年 抗HIV薬 S-364735(INI) IND ⇒ 中止（GSKとのコラボ化合物）
- 2006年 抗インフルエンザ薬 研究を再開（北大から技術導入）
- 2007年 抗インフルエンザ薬 Peramivir (NAI) IND ⇒ 2010年承認
- 2007年 抗HIV薬 Dolutegravir (INI) IND ⇒ 2013年承認（開始から19年）
- 抗HIV薬 Cabotegravir (INI) IND ⇒ 2019年承認
- 2015年 抗インフルエンザ薬 Baloxavir marboxil (CENI) IND ⇒ 2018年承認（開始から12年）
- 2013年 塩野義 新興・再興感染症研究チームが発足
- 人獣共通感染症リサーチセンターと共同で、新興感染症ウイルス薬の研究開始
- 2018年 人獣共通感染症リサーチセンターに、シオノギ抗ウイルス薬研究部門設立

抗ウイルス薬の開発には、アカデミアの協力は必須である

図 1

現在検討中のプロジェクトを紹介する。

アレナウイルスに関しては、薬に最も近いものができている。最終的にモルモットモデルで薬効を確認中である。ブニヤウイルスに関してもある程度のものが見つかった。コロナウイルスについては、ヒトコロナウイルスのスクリーニングを終えており、活性は強くないが、Hit 化合物を見出していた。この状況でコロナウイルス創薬が第一優先となり、今はコロナ創薬しかで

きない状態にある。デングウイルスに関しては社内にはいい化合物がなく、北大薬学の前仲先生と共同研究を行っている。アカデミア、大学の中でやらないと、このような研究はなかなか進まないと思う。

新型コロナウイルスに対する開発中の治療薬は、核酸アナログや HIV 薬など、ほとんどがリポジショニングである。我々はこの中のどれよりも強い活性を示すものを作ることが使命だと思っている。

塩野義製薬は多くの抗ウイルス化合物ライブラリーを持っているので、それからスクリーニングを行い、Hit 化合物、Lead 化合物と選んで、最終的に Candidate 化合物とする。現在は、Lead 化合物から構造最適化の段階である。

スクリーニングは 384 プレートを使っている。第 1 次スクリーニングでは、ウイルスと細胞を入れて細胞の生死を分光学的に測定し、1 回で約 5,000 化合物程度評価できる（図 2）。

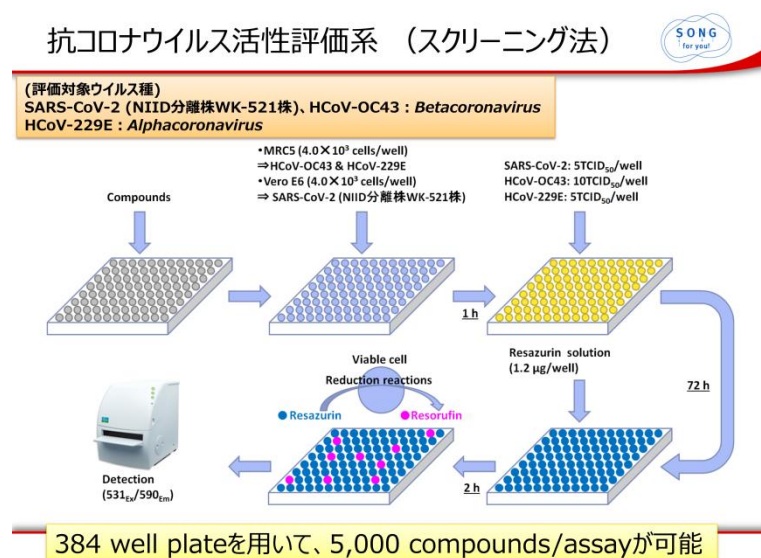


図 2

2 次スクリーニングは MTT アッセイである。レムデシビルの核酸アナログ本体、レムデシビル、メルク社の化合物を評価すると、VeroE6 細胞とヒト細胞で大きな差があることが分かる。レムデシビルはギリアド・サイエンス社が得意とする技術によるプロドラッグであり、ヒト細胞でリン酸化クオリティが優れており、細胞内でのトリリン酸化体濃度が十分に上がる。ヒト細胞では、レムデシビル 5nM 程度で効果が確認できており、このレベルを目指さないと新薬としては駄目ということになる。レムデシビルは培養上清のウイルス量、抗原タンパク質の蛍光染色法においても VeroE6 細胞に比べ、293T 細胞では 3 桁強い抗ウイルス活性がみられた。そこで、Caco-2、Calu-3、293T などヒト細胞を用いた評価系も構築し、評価を行っている。

高次評価で効果を確認したものはハムスターモデルで評価している。体重変動を観察すると、経鼻投与後 1 週間程度で体重が減少し、その後に戻るため、致死的なモデルではない。10² × TCID₅₀ で接種して肺、鼻腔ウイルス量は翌日には 10⁶⁻⁷ オーダーになっており、非常に増殖効率がいい。肺は、初日はきれいだが、5 日目には炎症で赤くなっている。このモデルで効くものを探索している。

塩野義製薬は、北大との創薬研究を推進している他、感染研とワクチンの共同研究も実施している。また、検査キットの導入も終えた。塩野義製薬として、感染症に対して予防から治療までトータルで提供すること、Post COVID-19 で想定される疾患、社会課題へのソリューションを提供することで貢献したい。

COVID-19 以外にも世界には人獣共通感染症が多数あり、多くの方が苦しんでいる。私はとにかくこれらを全部克服したいということで喜田先生にお願いして北大人獣センターで実験させて頂いている。緑色はインフルエンザで薬はほぼある。今回うまくいけば、コロナ関係（肌色）は効く薬が出る。問題なのは青色の感染症である。これらについてはまだ Hit 化合物から Lead 化合物レベルであり、ここを何とかしたいと考えている。（図 3）

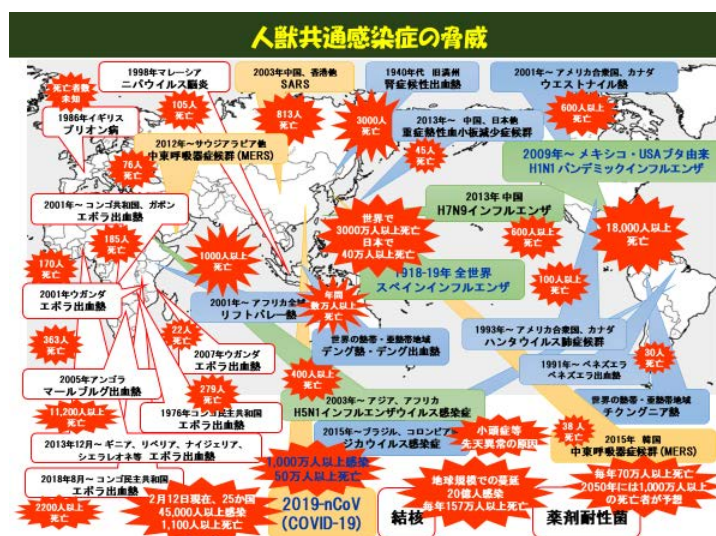


図 3

塩野義製薬と北大だけでは不十分である。多方面と協力を考えているが、アレナウイルスには興味ないなどと言われ、門前払いされることが多い。新型コロナが終息した後、いろいろなウイルスが来ることが想定される。やはりオールジャパン、アカデミア、企業に入っていて、一緒にやる枠組みを作り、薬を用意していかないと、来てからでは遅いと思う。（図 4）

新興・再興感染症研究チームのMission



- 世界の感染症研究に貢献する
- 世界の感染症で苦しむ人々を助ける
- 世界から、薬のない感染症を無くす

新興感染症対策には、アカデミア、企業が協力して、All Japan で取り組むべきである。

【質疑応答】

- 問 抗 HIV 治療薬のネルフィナビルが SARS に効くという論文報告がある。1 月末に中国のグループが bioRxiv に、ネルフィナビルがドッキングスタディでも一番よく効くという報告を出したと聞いている。また、カレトラがコロナの実験にポジティブコントロールとして使われている一方で、最近 WHO から効かないという臨床的な結論が出された。HIV 薬は肺の細胞に行きにくいとか、どのように捉えればいいか。
- 佐藤 問題は投与量だと思う。アビガンも大量に投与すれば効く可能性があると思う。ロピナビアの場合も抗ウイルス活性は nM オーダーだが、SARS に関しては数十 μ M であり、1,000 倍異なる。カレトラは 600 mg を 1 日 2 回服用するが、600 mg の 1,000 倍は飲めない。肺移行性や組織移行性の違いもあると思うが、まずは薬効の問題だと思う。薬はグラムを超えると、どうしても副作用が出る。薬効を nM あるいはサブ nM まで上げる必要がある。
- 問 先生が開発している阻害剤は RNA ポリメラーゼの阻害剤であるか。どこに作用しているのか。
- 佐藤 アレナウイルスに関してはキャップエンドヌクレアーゼである。
- 問 産学連携、オールジャパンでやらないと駄目だと強く訴えておられたが、それが難しい理由、どういうところに風穴を開ければいいというふうにお考えであるか。
- 佐藤 日沼先生のようなカリスマ性のある方が企業に入り、会社全体にものを言えるようになるのが一番早い。今、会社ではなかなか自由に実験できないという実情があるので私は大学に行っている。自由な研究がなければ新しい発想というのはなかなか出てこない。その中から自分だけの何かアイデアを見つけて薬にするというところが大事だと思う。
- 問 アカデミア、大学等の仕組みや在り方に問題があるとはお感じか。
- 佐藤 塩野義製薬は阪大、北大、長崎、京大など、様々なアカデミアに人を派遣している。そういう形でどんどん産学連携を続けていくのが一番いいと思う。企業がどこまで大学などに人を出していけるかというところがポイントではないか。やはり人材交流という形での産学連携というのは大事だと思う。
- コメント 研究者同士ではかなり一緒にやっという雰囲気はあるが、組織として取り組もうとするとストップがかかることが多い。リーダーとなる先生が多くの研究者をまとめていくような形で、一つのテーマに取り組むということであればかなり進むのではないかと思います。組織対組織になると、かなり大きな壁があるということを感じる。

ウイルス研究とアカデミアでのワクチン開発

河岡義裕（東京大学医科学研究所）

ワクチンのプラットフォームについて話す。

ワークショップ趣旨に大事な点がカバーされていたので触れたい。最初に「ポストコロナ」と書いてあるが、始まったばかりで実際に終わるのはまだまだ先である。しかし、将来を見据えてのタイミングとしてはベストタイミングだと思う。さらに、「現在の COVID-19 に対する研究開発、ワクチンや治療薬開発・実用化において、我が国は欧米や中国に遅れを失っている感が否めません」という記載がある。その通りである。なぜかということで、研究者層が脆弱、それから「研究費が十分でない」を挙げたい。岩本先生が中国拠点の拠点長をされていたのは、鳥インフルエンザがアジアで流行した頃である。その頃と今と中国のインフルエンザ研究のレベルは全然違う。2005 年頃は日本のインフルエンザ研究の方がはるかに進んでいたのだが、今は中国の研究者のほうが圧倒的に先に進んでいる。それには、中国が欧米でトレーニングを受けた人たちを中国に呼び戻し、大きな資金援助で研究をサポートしているという背景がある。

さらに、「病原体・宿主間相互作用の解明には臨床検体を用いての解析が必須であるが、我が国の感染症研究においては、これまでほとんど行われていないのが現状である。」と記載されている。ただし、全然やられていないわけではない。私たちが実施していた JST-ERATO のプロジェクトにおいて、知識が断片的な感染症の全体像を理解したいと考え、宿主応答の解析をやっていた。ウェットのグループがインフルエンザ、エボラウイルスをモデルとして動物実験、培養細胞実験を実施し、様々なオミックス解析を北野先生にシステムズバイオロジーでやっていただき、その結果を解析するというをやっていた。ヒトの材料を使った研究としては、2013 年、14 年、15 年に西アフリカで流行していたエボラについて、現地で材料を集め、そのオミックス解析を行った。このような研究はまだまだ不十分で、これをいろいろな病原体でやっていく必要があると考えている。

今回のコロナの流行において、日本では臨床研究がなかなかうまくいっていない。その理由は後でディスカッションしたいが、いろいろあると思う。

「一方で、迅速なワクチンや治療薬開発・実用化にはウイルス学・免疫学・有機化学云々の産学間での協力が必須である。」とも記載されている。その通りで、2018 年 3 月の CRDS のワークショップのときにも学際的なアプローチをやるということとアカデミアと企業との連携が重要だということを述べた。コンソーシアムをつくらないと絶対動かないと思っている。

続いて、ウイルス研究について話す。

感染症は各論が重要である。個々の病原体それぞれ違うので、それぞれの病原体を研究する必要があるというのが理由である。とはいうものの、異なる感染症における共通項はないのかと考える。

私たちは、Wash U の Mike Diamond とコロナウイルスの世界的権威である Ralph Baric とインフルエンザ、エボラ、ウエストナイル、MERS、SARS の研究を一緒に行っていた。

同じ培養細胞に季節性インフルエンザ、高病原性インフルエンザ、SARS、MERS を感染させて、Interferon-stimulated gene のレスポンスを観察した。面白いことに、高病原性インフルエンザと MERS コロナと同じようなパターンとなる遺伝子の動きを認めた。

様々な遺伝子を評価し、興味深い遺伝子を siRNA でノックダウンをして、インフルエンザ、

MERS、エボラ、ウエストナイルのウイルスの増殖を調べるという実験をした。すると、ノックダウンすると全てのウイルスで増殖が上がるもの、逆に増殖が下がるもの、といったパターンがあることが分かってきた（図1）。

様々なウイルス感染において重要な宿主遺伝子

様々なウイルスに有効な
抗ウイルス薬開発のための
ターゲットの同定

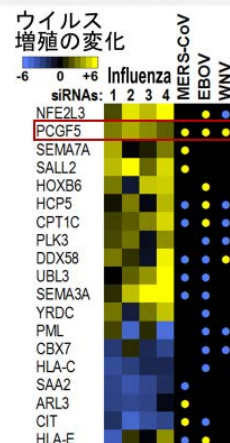


図 1

こういう実験をやると、いろいろなウイルスに有効な抗ウイルス薬開発のためのターゲットが見つってくると期待され、このようなこともやっていく必要があるのではないかと思います。

病原体と宿主の相互作用に関する一例として、インフルエンザが細胞の中に入って出てくるまでにどのような宿主のタンパク質を使うのかということを明らかにした。それぞれのタンパクが抗ウイルス薬の開発ターゲットになり得ると考えている。これをいろいろな病原体で調べる必要があると思っている（図2）。

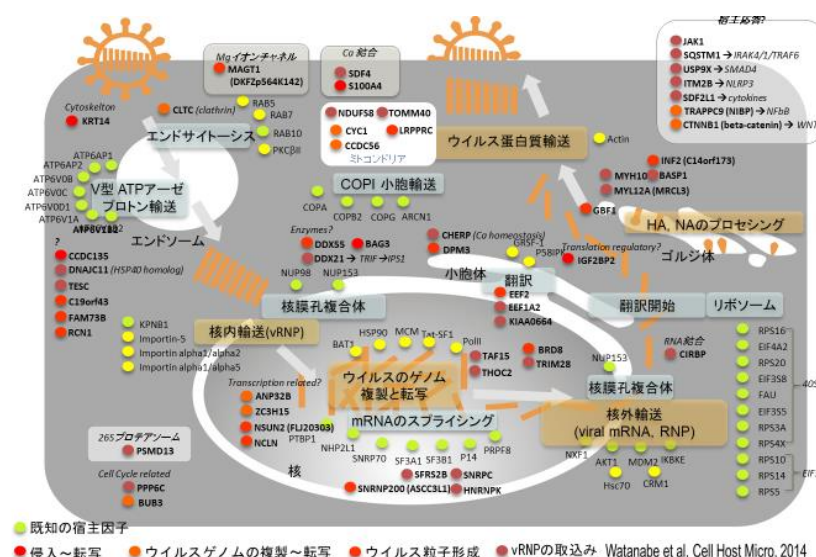


図 2

アカデミアでのワクチン研究に関しては、いろいろなワクチンのプラットフォームが考えられる。ワクチンは、臨床試験に行っているのが 19 種類、非臨床が 130 種類ぐらいある。

コロナワクチンのことについて考えてみる。ペプチド、DNA、mRNA の 3 つのワクチンはいずれもヒトのワクチンで上市されているものはない。特にペプチドワクチン、DNA ワクチンは 20 年以上も研究されているが、いまだに上市されたものはない。(図 3)。

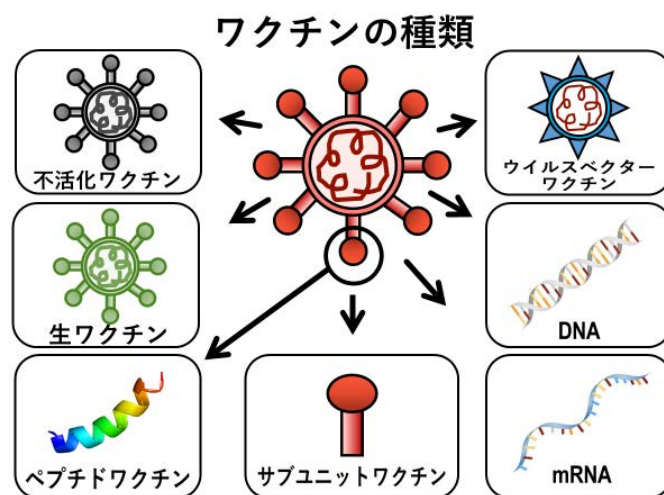


図 3

ウイルスベクターワクチンについて、あまり着目されていないが、2 回目は効果がないという問題がある。特にアデノウイルスの場合、最初ヒトのアデノウイルスベクターで検討されていたのが、チンパンジーのアデノになった。理由は、ある程度の人々が抗体を持っているので効かないからである。

不活化ワクチンはクラシックなワクチンで、多分開発が進むと思う。ただ、増殖性が鍵で、よく殖えるようにする必要がある。我々の場合、インフルエンザで A 型、B 型で 10 倍以上よく殖えるようになったウイルスや、細胞を改良することによってたくさんウイルスを作ることができる。細胞を改良すると、細胞のバリデーションが大変で時間が掛かるので、コロナの場合はウイルスを改良した方がよい。

生ワクチンについては、私たちのところでハムスターとネコで実験を行った。新型コロナウイルスを感染させて回復したハムスター、あるいはネコに同じウイルスをもう一回感染させると全く殖えない。生ワクチンを接種して抗体ができれば、本物の新型コロナウイルスに抵抗性を示すということを証明していると思う。問題は、いかに弱毒化させるかである。

mRNA ワクチンについては石井先生との共同研究で進めている。どのようにデリバリーするかが課題である。Lipid Nanoparticle の開発が重要であり、これがそれぞれの企業のノウハウに依存している。

サブユニット・ワクチンとして S タンパク質を生成してマウスなどに投与すると、中和抗体がきれいに上がってくるので、必ず効くと思う。

より多くの人にワクチンを供給するためには様々なワクチンプラットフォームを試すべきである。それはなぜかという、それぞれのワクチンを作る施設が違うからである。

いずれも一定の有効性は期待されると思う。仮に抗体が上がらなくても、プライミングされているので、一定の効果が期待される。ただ、副反応はワクチンによって違うので予想ができない。

アカデミアにおける研究をやりつつ、産学連携でコンソーシアムをつくる必要があるというふうに考えている（図 4）。



図 4

【質疑応答】

- 問 この際ワクチンプラットフォームを一個一個、試しておくというのはどうであるか。
- 河岡 それをやるべきである。だから我々の研究室では GMP 製造可能な企業と一緒に不活化ワクチン、mRNA ワクチン、生ワクチン、サブユニット・ワクチンの共同研究を行っている。ワクチンとして上市するにはワクチンメーカーのヘルプが必要である。
- 問 ヒトでの有効性を検証するときに、かなりの症例数が要る。今の日本の状況で可能か。
- 河岡 新型コロナウイルスに季節性があるかどうか議論はあるが、ウイルス性の呼吸器疾患で季節性のないウイルスというのはあまりない。おそらくこの冬に流行るのではないかと思う。そうであれば、患者さんはたくさんいると思う。
- 問 我々のように BSL3 を持たない施設で、このような研究に参画したいという人は多いと思う。そういう立場の研究者はどういう研究をやるべきなのか、何かお考えがあるか。
- 河岡 BSL3 がなくてもできる研究はある。in vitro の場合、ケミストリー系の研究などがある。その後に実際の本物のウイルスを使うところは BSL3 でセットアップしているところでやるしかないと思う。我々にもいろいろなところから依頼がある。

②微生物理解の深化、制御法の探索

SARS-CoV-2のウイルス学

松山州徳（国立感染症研究所ウイルス第三部）

今日は検査について話したい。我々は、検査担当部署として、中国の遺伝子情報を基にして Nested-PCR を行って配列を読むことにより国内で第一例目の感染者を検出した。検体に数コピーしかなかったと思われるが、それを検出して報告することにより注意喚起につながったのでよかった。その後、ウイルスの分離に成功して、ウイルスの配布元になっている。また、Vero 細胞の TMPRSS2 が発現しているウイルスの高感受性細胞の提案も行っている。

PCR 検査法を確立しており、地方衛生研究所で使われている PCR 法は我々が開発したものである。我々は治療薬の研究も少し行っているが、実は検査においても治療薬開発においても割と素人で他国の CDC の人と話すと、レベルの違いに愕然とすることがよくある。今後、我々はワクチンの安全性の確認もやることになるかもしれないという状況で、感染研だけで CDC と NIH と FDA の機能を全部やっているような状況になる。このような組織編成では、とても他国のような高いレベルで感染症に対応できるとは思えない。今後、日本においても外国のように組織を変えるような動きがあると聞いているが、それにすごく期待している。

先日、安倍総理も「感染症に強い国づくりに着手する」と言われた。検査をやっている者の視点から、感染症に強い国ってどういうことかなと考えると、新型ウイルスの発見後 1 週間後には全国で検査が可能になると良いと思うし、また、1 日 10 万件ぐらいの PCR 検査が実施できる国になればいいと思うし、感染者の発生状況がリアルタイムで地図上に表示されるデジタル化も進んでいけば良いと思っている。

日本で PCR 検査を行っているのは、主に 82 か所ある地方衛生研究所であり、検査が得意な地方衛生研究所の人たちと協力して検査法を開発できれば理想的である。検査法は、感染研法でないといけないとか、感染研のお墨付きが欲しいという感じで、みんな感染研法を採用する方向に進むが、もっと優れた方法はあるし、PCR のプライマーとかプローブというのは実際に使っていく中で性能が分かっていくものであり、結局は使えなかったというのはよくあるので、横のつながりで日本の中でうまく情報共有しながら開発するのが良いと思っている。

そもそも日本における病原体の PCR 検査は、患者に結果を返すための検査ではなく、発生動向調査のために行っていて、いつどこでどんな病気が流行っているかを見つけるための検査である。例えば、MERS の場合は、MERS の感染者が帰国すると病院で検体が採取されて地方衛生研究所に送られて、そこで PCR をやって、陽性の場合は感染研で確認して厚労省に結果を報告する。それで感染拡大防止の対策が取られることになる。インフルエンザの場合には、陽性患者をイムノクロマト法により病院ですぐに判定して、検体が地方衛生研究所に送られて、そこでウイルス分離されて、ウイルスの型が決められて情報が感染研に集まる。このように、どんな病気がどこではやっているかというのを調べるのが第一の目的で検査がおこなわれている。

今の日本の PCR 検査のキャパシティがどんなものかというのを整理した(図 1)。モナコや UAE は裕福で人口が少なく、人口当たりの検査数がものすごく多くなるので比較対象から外している。100 万人当たりの検査数でソーティングしてみたときに、日本はどの国と同じぐらいのキャパシティがあるかというと、フィリピンとかバングラデシュ、メキシコ、ケニア、ベトナム、エチオピア、と同じレベルである。頑張っってやっとここまで持ってきたという感じで、当初はもっ

と全然できない国だった。

Country, Other	Population	Total Cases	Tests/1M pop	Fold differ of PCR cap
UK	67,885,079	311,965	136,852	38.1
Russia	145,934,449	641,156	132,487	36.9
Italy	60,461,762	240,436	88,351	24.6
Germany	83,783,518	195,392	64,603	18.0
Turkey	84,334,159	198,613	39,500	11.0
South Africa	59,303,935	144,264	26,929	7.5
S. Korea	51,269,166	12,800	24,845	6.9
France	65,273,353	164,260	21,213	5.9
Iran	83,986,007	225,205	19,516	5.4
Colombia	50,879,986	95,043	14,612	4.1
Thailand	69,799,761	3,171	6,707	1.9
Philippines	109,571,275	36,438	6,466	1.8
Bangladesh	164,681,180	141,801	4,561	1.3
Mexico	128,925,604	220,657	4,395	1.2
Japan	126,475,881	18,476	3,594	1.0
Kenya	53,757,902	6,190	3,114	0.9
Vietnam	97,334,632	355	2,825	0.8
Ethiopia	114,927,185	5,846	2,181	0.6
Myanmar	54,408,580	299	1,378	0.4
Egypt	102,315,627	66,754	1,319	0.4
exc Monaco, Gibraltar, Cayman Islands, Bahrain, UAE, Falkland Islands, Luxembourg, Faeroe Islands, Iceland, Malta, Bermuda, Denmark, San Marino, Lithuania				
exc China, India, USA, Indonesia, Pakistan, Brazil, Nigeria				

図 1

英国やロシアと比べると、検査能力の差が 38 倍とか 37 倍低い。この違いをどうやって埋めていったらいいか、もう想像もできないほど大変である。そもそも日本には PCR で検査する文化がない訳であるが、それはなぜかという、日本では患者に結果を返すための病原体検査はイムノクロマト法が主流になっているからである。これはサイズが小さいし、簡単だし、速いので便利であるが感度がすこぶる悪くて 5 万コピーぐらいウイルスがいないと検出できないのが欠点である。一方、PCR は 5 コピーで検出できるが、高価だし、大きいし、難しいし、遅い。日本ではイムノクロマトの普及率が非常に高く、今も新型コロナでイムノクロマトを導入しようとしていて、なかなか PCR の普及に踏み切れないところがある。

私は、患者に結果を返すための PCR 検査は病院や臨床検査会社で行うべきであって、衛生研究所や感染研でやるべきではないと思っている。もし、COVID-19 が疑われる患者が病院に来た時に、ドクターが数時間で結果が分かれば、入院するか、あるいは家に帰すかということをすぐに判断できる。これを外部の検査でおこなうと、地方衛生研究所や感染研では大変煩雑な手続きが必要となり、結果を返すのに何日も掛かってしまう。そうしている間に患者がどんどん病院に溜まってくるということが起こる訳である。

日本で 10 万件検査しようと思うと、1 日 100 検体できる病院が 1,000 個あれば 10 万件、あるいは 1 日 1,000 検体できる病院が 100 病院あってもいいが、どちらかという 100 検体を 1,000 病院でできるほうが現実的かなと思う。アメリカ、ヨーロッパでは何千個も売れている cobas® Liat® というシステムがある (図 2)。これは小さい機器であるけれども、咽頭拭い液を取って、上から差し込むと 20 分ほどで PCR が完了する。1 回に 1 検体しかできないけれども、1 日 10 検体ぐらいは測定可能なので、これが 1 万病院にあれば 10 万。イムノクロマトに代わるものとしてこういうのが導入される必要があると思っている。

10検体/日 × 10000病院 = 10万検体/日

cobas® Liat® システム



検査室を1本のチューブへ...

図 2

最後に、これは昭和病院の大場先生がやられているものであるが、multiplex の LAMP 法というのがある、十数種類の呼吸器感染症を検出して、その結果がクラウドにそのまま飛んでいくという自動システムの検証を行っている。今は小平市だけであるが、患者の郵便番号で場所を振り分けて、どこで何人ぐらい病気が出たかというのがリアルタイムで出てくるというものである(図 3)。こういうものが普及していけば、どこで病気が出ているかというのをリアルタイムに分かるようになると思っている。

公立昭和病院 小児科 大場 邦弘先生より借用

2018年7月-2019年6月小平市21Virus下単位累計

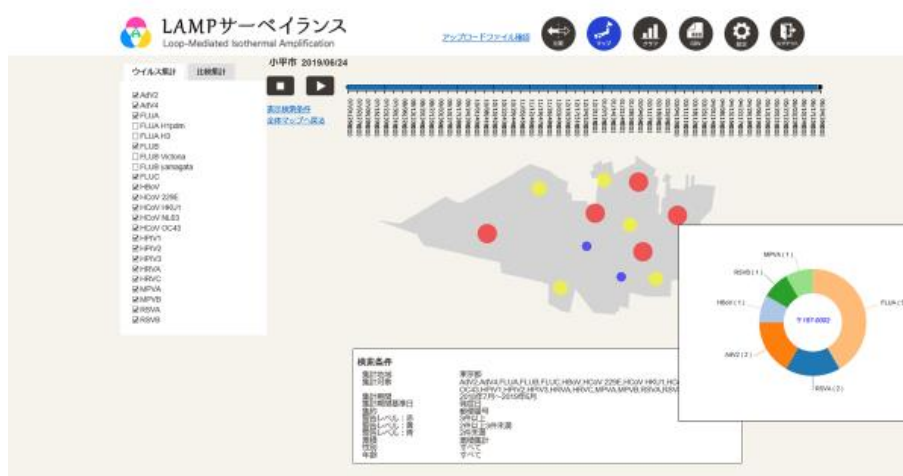


図 3

【質疑応答】

- 問 病院で LAMP 法を導入しているところは結構多いと思うが、今 LAMP 法はどのような捉え方がされているのか。両方されて、結果が食い違ってどうするかというのは問題になっていると思うのだが。
- 松山 まだ全然普及していないと思う。今のところ PCR が優位で、なかなか入っていけないというのが現状ではないかと思う。
- 問 国立感染症研究所を管轄する厚生労働省にちゃんとメッセージを伝えて、彼らがそれに聞く耳を持っているという体制になっているのか。
- 松山 PCR がなかなか普及しないのは、根深い問題があって、こういうのがいいと言ってすぐできるような感じではなく、他の国は SARS の時から、十数年かけて対策をして今の状況になっている。今これをやったらいいよと言っても、どうやって実行するのだという話になるので、何年もかかるような話だと思う。すぐに対策を取るのには難しいことだと思う。
- 問 普通の病院でも使える Cobas というのは、日本で入手できるのか。
- 松山 まだ保険収載されていないが、研究用としては入手可能である。ただ、取り扱いになっているので入手が難しいと思う。いろいろな問題があって保険収載まで行かないと聞いている。これはもうなかなか許可されないように思える。

ウイルス学からの創薬

渡士幸一（国立感染症研究所ウイルス第二部）

私たちの研究グループは、ウイルス研究を特に化合物を利用して進めており、治療・予防薬の開発から、それらリガンドを使ってウイルスがどのように増殖するかを明らかにする研究を行っている。

現在進行中のコロナ治療薬探索・開発のための共同研究体制を紹介する。様々なシーズを製薬会社、アカデミアの研究所／大学から提供いただき、私どもで感染実験を実施、これを解析するに当たり生化学、情報科学、数理科学、臨床医学など多くの領域の先生方と共同研究を行っている。また一方で様々なテクノロジーからのスクリーニングで上がってきた候補化合物の評価をウイルス学におこなっている。これまでに様々なシーズを同定し、このうち幾つかは現在臨床研究中である、あるいは今後実施予定である。このように、臨床サイドに治療へ向けたエビデンスを早期に提供するための体制を構築し、現在まで 30 を越える共同研究を進めてきた。

ウイルス感染症創薬研究を俯瞰的に見ると、残念ながら創薬対象、薬学領域におけるウイルス感染症はマイナーである。例として 2019 年に承認された医薬品数を示すと、悪性腫瘍、糖尿病などの代謝性疾患、中枢神経系に対する多くの薬が挙がっているで、抗ウイルス薬は非常に少ない。(図 1)。また昨年の日本薬学会年会での総演題数約 1,500 題のうちウイルス関連はわずか 50 題程度であった。

創薬対象・薬学におけるウイルス感染症はマイナー

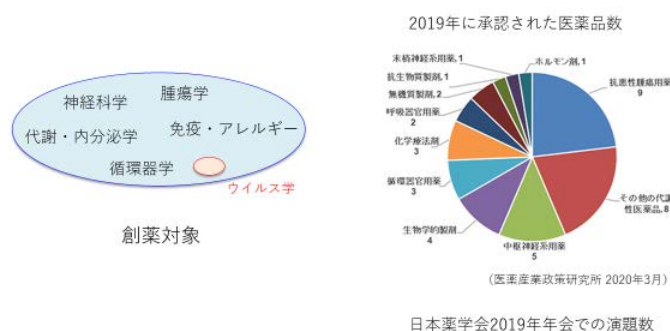


図 1

一方、今度はウイルス学の方から見ても、創薬研究はやはりメジャーではないのが現状である。昨年の日本ウイルス学会学術集会の約 430 演題に占める抗ウイルス薬開発／治療の割合は 10% 程度であり、ここから臨床での治療・薬剤耐性の話を抜いた薬剤開発の研究はさらに少ない。ちなみに海外では、例えばギリアド・サイエンシズ社など強力に抗ウイルス薬開発を進める製薬企業が存在するためもう少し盛んではあるが、それでもウイルス学全体を先導する領域ではない。

抗ウイルス創薬領域がマイナーである理由については、個人的な体験として、化合物スクリーニングは学問性に乏しいとウイルス学者や生物学者から指摘されることがある。siRNA や

CRISPR-Cas9 による遺伝子スクリーニングは研究のきっかけとして確立されているが、同じように化合物をスクリーニングし良い抗ウイルス薬を得たとしても、それ自体はウイルスを理解することになんら貢献せず、深みがない（と少なくとも指摘される）、いわゆるステータス高い学術雑誌に載りにくい、なのに泥臭く、時間と手間とお金と技術を要する、しかも製薬会社の土俵というイメージからか、アカデミア研究として認めないという風潮が長らくありはしなかっただろうか？様々な要因があると思われるが、若手研究者に魅力的に映らないとすると、創薬的観点をもつウイルス学の担い手がますます減少する。

次にウイルス学領域研究者の層の薄さに関連する構造について述べる。ウイルス学に特徴的なこととして、DNA ウイルス、(-)鎖 RNA ウイルス、(+)鎖 RNA ウイルス、レトロウイルス、またそのそれぞれの中にも様々なウイルスがあり、その感染増殖様式はウイルスごとにより異なる。つまり、サイエンスを深めようとすればするほど、一つ、あるいはせいぜい幾つかのウイルスの専門家にならざるを得ず、その結果コミュニティが細分化される。例えば、コロナウイルスの演題は昨年の日本ウイルス学会学術集会の中で 4 演題（1%）だけであった。もともとそれほど多くないウイルス学研究者全体がさらにウイルスの数で割り算され、研究者層が薄くなってしまうということになる。（図 2）

ウイルス学領域内での専門性・コミュニティの細分化

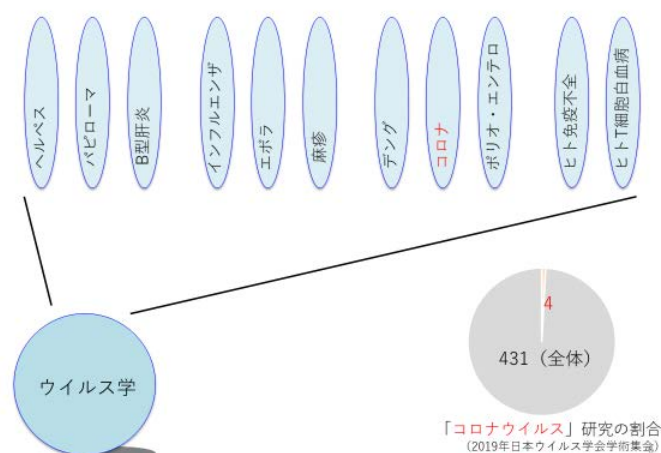


図 2

そのようなウイルス学領域における創薬研究のボトルネックを考える。例えばシーズを見出すための機能的スクリーニングを考えると、以上のような研究対象ウイルスの専門的技術・実験系にスクリーニングリソース・技術で照準を合わせ実行するという作業なので、ボトルネックは必然的に少なくとも3つ（ウイルス学のボトルネック、スクリーニング技術・リソースのボトルネック、マッチングと実行過程のボトルネック）があると考えられる。（図 3）

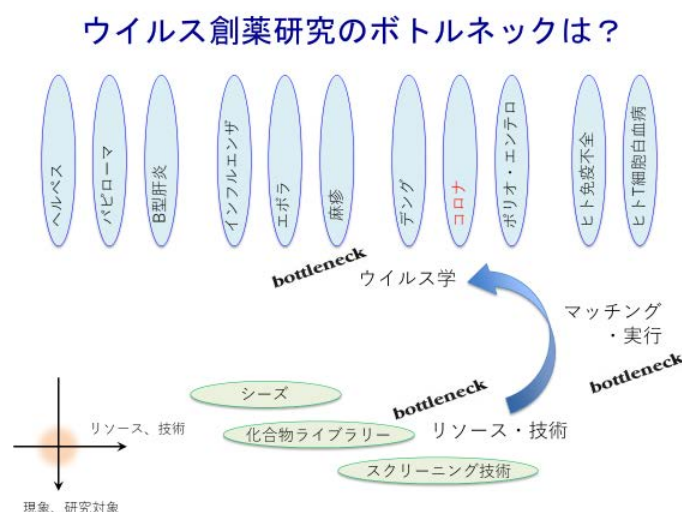


図 3

ウイルス学のボトルネックに関して：今回の新型コロナウイルスへの即時対応で重要だったのは、これまでのコロナウイルスや呼吸器感染症の研究で見出されたノウハウやエビデンスであり、その蓄積があったからこそ1月にウイルスが分離され、感染実験系ができ、ごく初期にレムデシビルをはじめとした治療薬候補が出てきたと分析できる。もしそれまでにコロナウイルス研究が(しばらく流行していないからと言って)根絶やしになっていれば初期対応ははるかに遅れていただろうし、逆に研究の層がもっと厚ければさらに初期対応が早く、的確であったことは疑いない。つまり「平時におけるそれぞれのウイルス学研究が大切」であり、いまそのウイルスが流行っていないからといって研究を緩めていいとはならない。その意味で、ウイルス学の継続的な研究やそれが可能な体制、サポートが即時対応に極めて重要であり、これがすべてのベースとなる。また、サイエンスの価値が高い綺麗な先鋭化した実験だけでなく、より一般的な現象を捉える普遍性高い実験系の構築やその現象の解析も重要である。例えばシュードタイプウイルスやレプリコンが構築できればBSL2で実験可能となり、研究の進展も促進されるなど、特にウイルス学解析のプラットフォーム構築は重要と考えられる。

化合物ソースとして承認薬を例にとると、世界中ですでに承認あるいは第Ⅱ相試験以上に進んでいるものは八千以上あるとのことであるが、日本の大学のライブラリー機構で入手可能なものはそのうち3,000から4,000に限られていた。また化合物情報に関しても、最大血中濃度や半減期、肺への移行性など薬物動態はKEGG DRUGにある程度収載されているものの、情報がない化合物もかなり多く完全ではなかった。このようなリソースやデータベースの充実化は感染症対応に限らず、今後の多くの領域の研究を迅速に進める上で必要ではないかと考えられる。

創薬における企業との連携に関して、一般に感染症に興味を持つ製薬・バイオ系の日本企業は非常に限られているというアンケート結果がある。そのため、どうしても海外企業と共同研究する機会が多くなるが、今後日本の企業に感染症に興味を持っていただくのはアカデミアの課題である。一つの可能性として、コンソーシアムや研究会など、お互いの顔の見える場があれば研究や連携がより進展するかもしれず、コロナウイルス感染症流行は一つのきっかけになるのではないか。(図4)

現状・求められていること・解決法

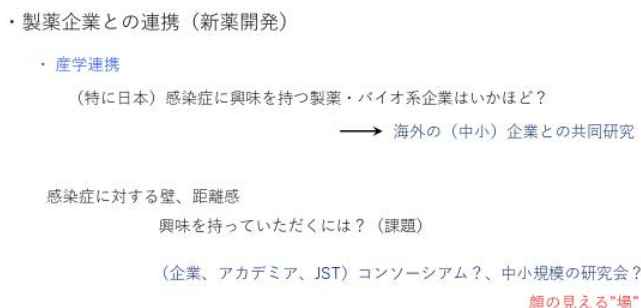


図 4

次にアカデミア内の連携に関しては、日本には *in-silico* やケミカルバイオロジー技術を含めて様々なスクリーニングテクノロジーを持つ研究室、また豊富な天然物をはじめ独特のシーズを持つ研究室がある。現状はどうしても研究者それぞれの個人的なつながりでアクセスすることが多いが、連携のマッチング方法には工夫の余地がある。ターゲットが正確にあるとインターネットや人づてで探すことができるかもしれないが、研究者の頭では考えつかない思わぬことや飛躍的なことは、研究者同士が混ざる場によって誘発・促進され、この目的に対して新学術領域や JST-CREST・さきがけなどは非常に有用なプラットフォームとなる。また連携においては、そもそもバックグラウンド、目的、文化が異なる研究者と深い議論をすることになるので、ポスドクや学生ら若手研究者を「バイリンガル」「トリリンガル」として育成することが求められる。そのためには二、三か月あるいは半年でも、自分とは異なる分野の研究室に「留学」して異文化交流する、それによって異なる分野の研究者と議論する素地を身につけるのが有効であり、そのための旅費・滞在費等のサポート拡充があれば促進されると思われる。

今回のコロナウイルス感染症流行はまだ終息の兆しは見えないが、これを研究者が混ざる場を作る一つのきっかけとすることができる。混ざってインキュベートすると何かお試し研究が始まり、それが熟成すると研究会になり、芽が出て発展すると新しい分野や概念創出に向かうことを期待する。

【質疑応答】

○問 企業がウイルス薬に興味がないというのは、基本的に投与時間が短く、日本の価格設定が低いからということに尽きるのではないかと思います。ギリアドのレムデシビルはワンクール 25 万円という報道があり、日本の保険収載に載るかどうかが興味がある。ディスカウントをどうするかなどといった話がかかなり起こると思う。要するに、日本の保険システムそのものが開発とぶつかり合っていると思う。

○渡士 製薬メーカーに在籍経験のある感染研知財プロデューサーによると、まず研究開発対象とする疾患領域が括られ、その中で標的の選択がなされるということで、そもそも開発対象に

相当な制約があり、そこに抗ウイルス薬が乗りにくいということかもしれない。特に急性疾患は投与する回数自体がそもそも少ないので、開発対象になりにくいかもしれない。

構造からの創薬：現状と今後

津本浩平（東京大学工学系研究科）

構造から創薬をどうするかということで、このウイルスとの関連をお話したい。

生命高分子の高次構造解析は、日本では文科省のタンパク 3000 以来かなり力強く展開されていて、結晶構造解析は Spring8, PF のようなコアファシリティが充実している。幸いなことに現状は文科省・AMED の BINDS プロジェクトとしてさらに発展しており、もう BINDS プロジェクトを通してやり取りをすれば知りたい高次構造は出てくるというぐらいコアファシリティは充実してきており、継続的なサポートが特に重要である。

結晶構造解析はもう要らないという意見もあるものの、我々から見ると立体構造をベースにして薬をデザインする Structure-based Drug Design (SBDD) 等と原子レベルのより詳細な記述をしたい場合には引き続き結晶レベルの高分解能構造が欲しい。他方、構造生物学者は完全にクライオ電顕による解析に移行しており、もうほとんど結晶を作っていないという研究者も少なくないと思う。構造解析が自動化され、画像処理が高度化されて新しい時代を迎えている。最近ではクライオ電顕のファシリティ整備をより早く進めていた中国に圧倒的な勝機があったということになる。日本が電顕を用いた研究をやっていなかった訳ではなくて、むしろ世界的な研究者による先端的研究が進められてきたわけで、今後戦略的投資が強く望まれるということと、BINDS の枠組みが優れているので、クライオ電顕に関しても継続的かつ充実したサポートが欲しいなと思っている。

構造からの創薬という観点では 2 つ取り上げるべきである。一つが SBDD と呼ばれるもので、酵素の構造解析結果と標的部位に結合できる化合物があれば、その化合物の化学構造をファインチューニングすることは現実的にすぐできる。合成された化合物の相互作用評価と最適化に熱力学が威力を発揮している。これは紛れもない事実で、酵素阻害剤は一度シーズとなりうる化合物が取得できた後にファインチューニングするのは構造と相互作用解析が力強いが、その前のスクリーニングの段階では、実はバイオリジカルなアッセイが絶対的に重要である。

Protein-Protein Interaction (PPI) は、面を創薬標的としていて、実はそんなに創薬スクリーニングが簡単ではない。PPI を標的とする場合に大事なものは、創薬モダリティの選択で、例えば、低分子しか使用しないという人はしばしば PPI で失敗する。抗体あるいは次世代型の中分子等が有力なのが現状である。

ウイルスに関連した構造生物学について一番強調すべきことであることであるが、この分野のボトルネック・課題は何だったかということ、例えばウイルス粒子やウイルスを構成する蛋白質の高次構造を明らかにしても、それらの構造はみんな同じだろうとレビューで言われて Nature や Science のようなハイインパクトジャーナルに掲載されない。さらに Nature 姉妹誌にも通らないことがあり、結果として研究者人口が減っていく。それとリンクして予算が削減されていく。また、製薬企業の標的になりにくいということで、世界レベルの創薬を展開できているのはほぼ 1 社だと私は理解している。それは創薬対象疾患が感染症や慢性疾患からアンメット疾患へ移行しているということがあると考えられる。

東大工学系の異分野連携、特に医工連携を担当している中でよく指摘されていることであるが、上記以外で特に重要と考えられるのが、社会科学あるいは公衆衛生学の取り込みである。これがないと、実はウイルス関係の研究は、具体的貢献が進みにくいことから、特に強調するべきだと

考えられる。さらに、産学連携、バイオリソース、データ、国際連携、人材育成に関しては、いずれもウイルス対策との関連で議論すべき対象になっている。

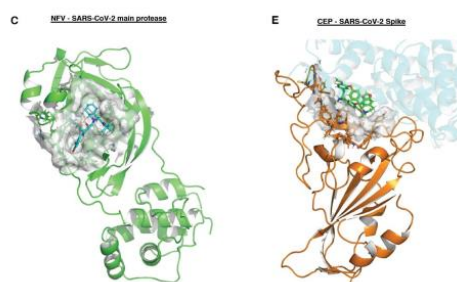
中長期な基礎研究テーマという観点では、多様なウイルス・微生物を標的とした総合的研究が需用である。これは当たり前のように思われるが、感染症対策という観点でバイオロジーも制御法も研究対象として必須である。小職自身は医科学研究所に異動してから 10 年以上感染症に関して、病原因子に関連する研究を継続している。例えば、感染症対策としての工学研究を提案してもほとんど注目されなかったが、このコロナ禍で状況が一変していて、社会的な影響を非常に強く受けるのがこの分野の研究内容であると感じる。

構造に関していえば、何においてもより大きな分子を標的とした構造生物学が重要になる。加えて、ウイルスの変異は実は究極の進化分子工学であり、機械学習等を駆使して蛋白質構造の普遍性と多様性に関する議論をするべきだということを強調したい。SARS で言うと、ウイルス由来酵素は機能が、通常の酵素に比して強烈に弱い。速度論的な、酵素学的な、いわゆる古典的な記述が非常に大事だということと、診断のために使えるような分子論的 AI 設計は大事だと。あとワクチン開発は長期的観点で必須であろう。

研究推進の方法では、最初に、今まで積極的な投資の元で強力的に進められた基礎研究をいかに活用するか、要するに今までの知の蓄積は最大限に活かせるということを特に強調したい。JST のプロジェクトにおいても、今回のコロナ禍対策に強く貢献できる研究開発は多くあるように感じられ、その成果をどう活かしていくかという見方から、国としての中長期戦略は立てられるのではないかと感じている。つつい COVID-19 に対して即効性のある解決策のみを求める傾向があるが、必ずしも求めない長期戦略が今後の感染症対策においては大事であると感じられる。あらゆる感染症への迅速対応が可能な知的基盤、あるいは制御法開発も、今の状況下だからこそ、徹底的にやるべきだろうということである。

最後に、少しだけ構造の話をしたい。図 1 は渡士先生の論文から引用しているもので、C がプロテアーゼで、E が COVID のスパイクタンパク質で、ダイマーである（図 1）。C でお分かりいただけたと思うが、この酵素の基質結合部位は、実は面が広く、普通の酵素に比べると結構分子表面に存在している。このことは、阻害剤の結合が平衡論的であると、タンパク質としては変性しやすいことを意味する。また E では、ACE2 結合部位がこれだけ広い面になると、低分子が結合したとしても、抗体が示す親和性、活性より強いことはまれである。どうしてもスパイクを狙う場合は抗体のほうが分子開発を進めやすいだろうということは構造から分かる。

Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19



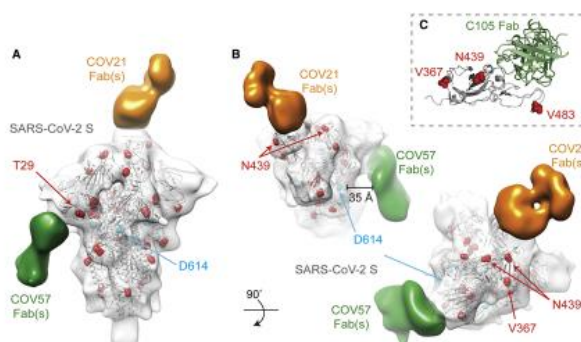
Ohashi, Watashi et al. bioRxiv

図 1

COVID-19 に限らず、コロナウイルス (CoV) と HIV のプロテアーゼの違いでいえば、HIV はホモダイマーで、ダイマー1 分子に 1 個の結合部位を作って、そこでポリペプチドを切断して構造蛋白質を生成していく。反応は遅いけれども、非常に堅牢な構造を取っている。それに対して CoV の場合は、1 つのポリペプチドに 1 個の活性があって、ホモダイマーには 2 か所の活性部位があり、非常に揺らいでいることがわかる。

一方、スパイクタンパク質の場合は、ACE2 結合部位である RBD に結合する抗体が中和抗体が、いわゆる重症患者から単離された分子種として報告され、クライオ電顕を用いた構造解析が報告されているが、これはどう見ても抗体の抗原に対する結合が弱そうである (図 2)。

Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike
Reveal common epitope and recurrent features of antibodies



- ・中和抗体は変異部位を避けて認識
- ・多変異でもSpikeは高次構造がほとんど変化せず表面構造を変化させている

Barnes et al.
Cell (2020, June 15)

図 2

それは面が限られていて、ACE2 に結合する部位と完全にオーバーラップしているが、親和性はそれほど強くない。ただ、変異部位ではない箇所、すなわちウイルスタンパク質として構造的

に重要な部位を認識しているので、インフルエンザに比べると構造のコアのところの変化が難しいウイルスだと想像できる。いい中和抗体ができると、比較的治療法としては期待できる分子種になるのではないかと考えられる。

我々の研究グループは、物理化学で医薬品候補品をバリデーションする研究を進めていて、薬剤候補品のファインチューニングには水素結合を作らせるという意味で、相互作用において発熱が観察されることが好ましい。HIV のケースでは、既報にあるように、ほとんど水素結合が機能しないような薬剤からダルナビルに向かって、だんだん強い阻害効果を示す低分子化合物ができしており、それは発熱という事象に現れることを明確に示している。

現在、AMED のプロジェクトで京大の橋口先生からプロテアーゼを頂いて、ITC 測定をしている。結果としては、既存薬を用いた測定は、安定な水素結合が形成されるという感じではない。大事なことは、ロピナビルもネルフィナビルもプロテアーゼを変性させてしまうことである。これらの薬剤が存在しない条件では酵素が変性しないので、この酵素そのものが測定に不適というよりはむしろ、酵素が揺らいでいて阻害剤との相互作用により構造変化が生じているのである。すなわち、薬剤が結合したり解離したりしている間に、この酵素分子自身が変性するのである。酵素活性自体が弱いため阻害活性も非常に観察し辛く、プロテアーゼだけを主標的とする創薬はかなり難しいと想像できる。構造をベースにするのは大事であるが、それは、今回の COV-2 についていえば、どちらかというときタンパク質の方が標的にしやすく、おそらくバイオロジカルな活性をベースにして、そこで阻害剤を見つけていくのが近道ではないか、ということになる。

今回の測定によれば、例えばネルフィナビルとの相互作用において発熱は観察されないようであるが、プロファイルとしては明確であり、生物活性があれば、かなり有望であることが推察される。また、ロピナビルは熱的には弱いながらも特異的な結合をしているように見える。感覚的にロピナビルはよくて、ネルフィナビルはまずまずであるのに対し、アビガンは非特異結合が相対的に強いのではないかと、というプロファイルに見える。実験条件の精査はもとより、CoV プロテアーゼの物性的精査が必要である。

【質疑応答】

- 問 ウイルス学に入ってくる若い人たちをどうやって引き寄せるかというところをすごく考えている。構造からウイルスのほうに入ってくる取っ掛かりはどんなものか。
- 津本 分析とかデバイスとか、やはり材料につながる研究者にはウイルス学への強い関心があるので、材料の観点でウイルスを攻めるというのには興味を持ってくれる人も多い。異分野の融合にブレークスルーがありそうである。
- 問 今回のウイルスについては Nature に構造生物学的な記事があつて、1 月末にデータベースに出ていて、このウイルスだと分かって、アメリカと中国とヨーロッパのグループがその夜にネットでそれぞれ情報を出し合つて、構造をすぐ決めればということで、クライオ電顕で S タンパクを決められ、それが bioRxiv にすぐ出た。日本もタンパク 3000 の時代から形を決めるということにはそれなりの投資をしているはずだったのに、日本に声がかからなかったというのは、ああと思いながら見ていた。
- 津本 もう明らかに時代が変わって、どうしたらいいのだろうと呆然とするところである。そ

の過程を知っているが、これは本当の意味で新たな研究基盤を作っていないと、本当に競争が激しい分子ではもう勝てないと感じる。今回は、圧倒的にクライオ電顕による構造解析のほうが他の手法よりも早く進んでいる。クライオ電顕による解析はもともと研究レベルが高い。その重要性に比して、装置数、研究者数が絶対的に少なかったということと、完全な自動化の導入に時間を要したためである。もともと日本の電顕そのものは強いというか、難波先生、藤吉先生のように世界的な先生がいるので、今後は、研究スピードが課題である。

○問 次世代シーケンスについても、中国のシーケンサーがそれなりによくて、京大でも中国製に乗り換えようかという感じになりつつある。もちろん、最初は間違いだってかなりあるが、すごいスピードで進んでいる。

○津本 私の印象は、中国とアメリカは違う。アメリカという国は最先端もやっているが、サイエンスを非常に大事にしており、抗体薬がアメリカから多数出たというのも、非常に地味なサイエンスの蓄積が継続的に進められていたからである。それを継続的に投資してきたので研究者の層がすごい厚く、結果として、創薬としての戦略を基に西海岸で多数の抗体薬が上市されたということがある。中国は戦略を絞って、ある特定のものに関しては徹底的に資金を投入して研究を進めている印象である。次世代シーケンサーとデータ処理と構造解析に関しては圧倒的な投資をしていて、とても優秀な研究者が戻っているのも、その領域ではどうやっても勝てない。日本としてどういう戦略を立てていくかというのは非常に重要だと思う。同じ戦略ではなくて、長期展望に立って、例えば中国の戦略に勝つにはどうしたらいいかということをより現実的に考えたほうがいいのかなという印象を持っている。

③正常と感染における宿主生体ネットワーク作動メカニズム

感染免疫応答 ～基本から応用まで～

熊ノ郷淳（大阪大学大学院医学系研究科）

本日は、感染免疫応答の基本から応用についてお話しする。直近の薬の売上ランキングを見ると、生物学的製剤を代表とする免疫調節薬が売上げ上位を席巻している状態にある。我々が日常の臨床で目にしている慢性疾患は、何らかの形で免疫や炎症が関わっている。また、昨今話題となっているがん免疫療法について、今後ロングサバイバーが増えていくと、諸刃の刃で自己免疫を日常臨床で目にする機会が増えてくる。今回のお題である COVID-19 を含む新興感染症制御の必要性から、今後、どの診療科であろうが、どの病棟あるいは外来を担当していようが、免疫や炎症の知識は必須になる。



図 1

免疫は、気道粘膜や腸管粘膜のように外界に直接面したところで、例えばマクロファージや好中球などの免疫細胞が病原体と対峙している。自然免疫が活性化すると、樹状細胞によってリンパ節が担う獲得免疫に伝えられ抗体が作られる。あるいはキラーT細胞が誘導され感染した細胞を排除する、といった仕組みとなっている。

ウイルスの感染制御を考える上では、3つのポイントが重要である。いかにして中和抗体を作るか、いかにして感染細胞を排除するCD8陽性Tリンパ球を誘導するか、その根本となるインターフェロン応答をいかにして誘導するか、の3つである。それらの仕組みを合わせながら、究極的には人類の英知であるワクチンへとつなげていく。

抗体については2つの大きな謎があった。1つはその多様性である。抗体が認識するエピトープは、連続のもの、あるいはコンフォメーションを認識する不連続のもの、せいぜい10個程度のアミノ酸をエピトープとして認識している。従って、我々の周りには無数の病原体があるが、

1 つ 1 つの病原体に対し、中和抗体、ただ結合するだけの抗体、ADE に関係する抗体など、様々な抗体が生み出されている。抗体の多様性が生み出される全容を解明されたのが、1987 年にノーベル賞を受賞された利根川進先生である。利根川先生は、VDJ の再構築が組合せによって多様性を生み生み出していることを明らかにした。抗体には Heavy chain と Light Chain があり、Heavy chain の場合の数かける Light Chain の数で、多様性を生み出す。

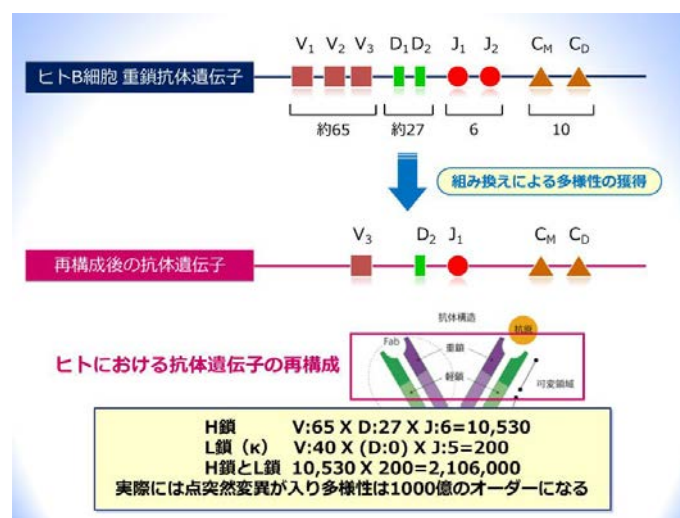


図 2

もう 1 つ重要なことは、最初に感染した際には IgM ができ、2 度目の感染では IgG ができる。この一連の現象はクラススイッチと呼ばれており、そのメカニズムの全容を解明されたのが本庶佑先生である。利根川先生が明らかにされたのは可変領域についてであるが、定常領域部分についても、どのタイプの遺伝子が選ばれるかによって抗体のアイソタイプが変わってくる。ヒトの場合は G1~G4 と IgM。

抗体を作るのは B リンパ球であるが、抗体を作る際に、T リンパ球から何らかの命令分子が出ているらしいことが発見され、1986 年という年は歴史的な年となった。今で言うところの IL-4、IL-5、IL-6 という 3 種類のサイトカインがほぼ同時期の *Nature* で発表された。IL-4 は、ステロイドや抗アレルギー薬が効かない治療抵抗性のアトピーの治療薬として登場している。IL-5 は、好酸球の分化増殖に重要な分子であることが明らかになり、IL-5 或いは IL-5 の受容体に対する阻害抗体が好酸球性ぜん息の治療薬として日常臨床に登場している。IL-6 は、もともとは B リンパ球に抗体を作らせる因子として見つかったが、その後すぐに、関節リウマチの関節液の中で非常に高い値を取っているということが分かった。それに対する阻害抗体が開発されることで、関節リウマチを含む自己免疫疾患、炎症性疾患に広く使われるようになり、2009 年の岸本先生や平野先生のクラフォード賞受賞につながっている。

サイトカインを分泌する T リンパ球の制御について。とりわけ重要なのは、エイズウイルスの標的でもある CD4 陽性のヘルパー T リンパ球である。それらは、産生するサイトカインのプロファイリングによって、IFN-γ を作る Th1、IL-4 や IL-13 を作る Th2、皮膚科の領域で大きく注目されている IL-23 で誘導され IL-17 を作る Th17。それらに加え、抑制系の細胞を発見されたのが坂口志文先生である。坂口先生は、免疫を制御する細胞を発見された。T リンパ球には、そ

のもの自身、その細胞表面に刺激を入れるタイプの分子、免疫チェックポイントと呼ばれる抑制するタイプの分子が発現されている。この抑制するタイプの分子に対する阻害抗体を投与することで免疫のブレーキを外し、がんをやっつけるという発想で、CTLA4 に対する阻害抗体、PD-1 や PD-L1 に対する阻害抗体が、日常臨床に使われるようになって、ジム・アリソン博士と本庶佑先生のお 2 人が、2 年前にがん免疫の応用でノーベル医学・生理学賞を受賞された。T リンパ球の細胞表面には制御分子が発現するが、ウイルスにおける感染免疫応答も同じである。T リンパ球が、特に CD8 陽性の T リンパ球ががん細胞を破壊する、がん細胞を除去するというような仕組みは、ウイルスに感染した細胞を CD8 陽性の T リンパ球が排除することと基本的には同じメカニズムである。

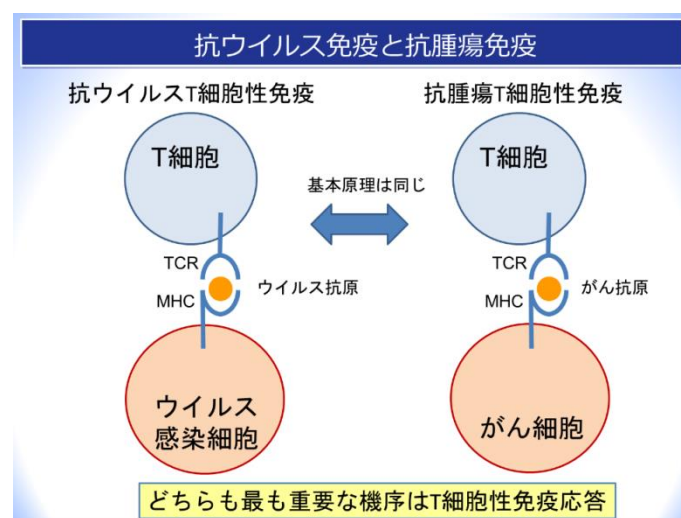


図 3

COVID 患者さんにおける、CD8 陽性の T リンパ球の活性化状態のプロファイリングを見ると SARS-CoV-2 が排除されるにつれて、CD8 陽性の活性化型の T リンパ球が上がる。しかし、CD4 陽性の T リンパ球にはそれほど変化がない。逆に重症の患者さんでは、TIME3 や PD-1、RagC などの免疫を抑制するタイプの分子の発現が上がっている。T 細胞のイグゾーシオンと呼ばれる現象が起こっている。このような分子をいかにして制御していくかも、非常に重要である。

自然免疫が気道粘膜あるいは腸管粘膜などにおいて病原体と直接対峙している。その際、最も重要になってくるのが、いかにしてインターフェロン応答を起こしてやるか、について 2 つの重要な点がある。1 点目は、ウイルスを排除するため、インターフェロンの応答をいかに効率的に誘導するか。2 点目は、致死的な重症コロナの患者さんをケアするため、アクテムラを含む様々な免疫調節薬、抑制薬が投与され試されている。その際に、インターフェロンを抑えてしまったらどうしようもないため、インターフェロンを誘導して上げつつ、致死的な状態においてインターフェロンを抑制しないようにする。これら 2 つの点が注目を集めている。インターフェロン応答を含む自然免疫の活性化メカニズムには様々な免疫センサーが働いている。抗体のようにオーダーメイドで用意されるものではなく、洋服に例えると LL、L、M、S、SS などの病原体パターンで認識するような免疫センサーがあるということが、1990 年代の後半から次々と明らかにされていった。わが国の審良静男先生たちのグループが、ノックアウトマウスの手法を用いて、病原

体のパターン認識、成分認識に対応する免疫センサーを次々に同定された。

今日の医学・医療に与えた大きなインパクトの1つに、TLRやインフラマソーム、STINGなどの免疫センサーが見つかったが、これらはウイルスやバクテリアを感知する免疫センサーであると同時に、身から出た錆とも言える内在性の物質、例えば日々の生活で生み出される飽和脂肪酸、ストレスで生じるヒートショックタンパク、加齢で蓄積するA β 、細胞組織が壊れたときに放出される自己由来DNAなどを感知する。ウイルスやバクテリアを感知したときに起こるような、CRPがポンと跳ね上がるような反応ではないが、10年、20年とじわじわと慢性炎症で我々の体を蝕んでいく。あるいは腫瘍の場合は無菌性の炎症、腫瘍崩壊症候群と呼ばれるような病態もある。もはやこれは感染症や自己免疫だけでなく、生活習慣病、循環器疾患、神経変性疾患、がんも含めて、それぞれの領域の研究者やドクターが同じ土俵で同じキーワードで、議論できる時代になっている。例えば新型コロナの場合、サイトカインストームが問題となる。現在、最強のがん免疫療法と呼ばれているCAR-T細胞療法においてもサイトカインストームが大きな問題になるが、その際にIL-6を阻害することで制御できることが見つかっており、現在、IL-6が注目されている。

感染免疫応答を考える上で、3つのことが重要である。抗ウイルス薬、ワクチン開発、重症例への対応である。それらに加えて、最後に強調しておきたいのが人材育成である。とりわけ今のままでは、恐らく枯渇してしまうphysician scientistをいかにして育成するかが非常に重要で、基礎と臨床の間の連携、シームレスで垣根のない環境を作り裾野を広げて人材育成を行なっていくこと、などが極めてクリティカルだと考えている。

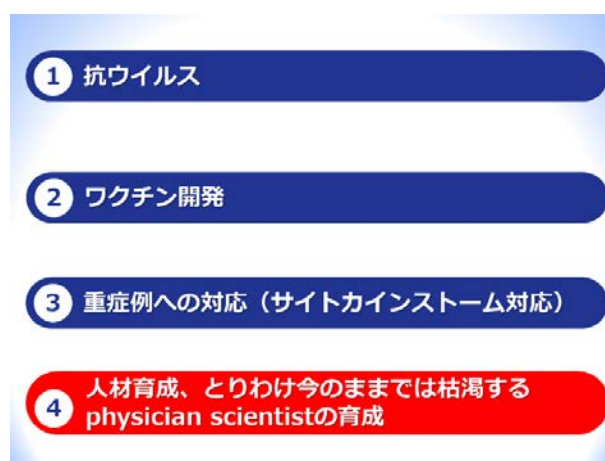


図 4

自身の研究を3つ紹介する。まず、臓器間ネットワークである。COVID-19感染では、嗅覚と味覚に障害があって多臓器に障害が起こり、血栓が起こる。それら全体を考えるには、神経、免疫、代謝も含めた全体のネットワークで考えることが重要である。次に、臨床現場で抗ウイルス薬や生物学的製剤を投与する際、現場でのモニタリングシステムを確立が重要と考えている。CAR-Tで誘導される腫瘍崩壊症候群、サイトカインストームのマネジメントが、新たな治療標的を見つけるのと並行して重要な問題となっている。

COVID-19 : SARS COV2の病態 ヒト免疫システムを如何に理解するか 山本一彦（理化学研究所生命医科学研究センター）

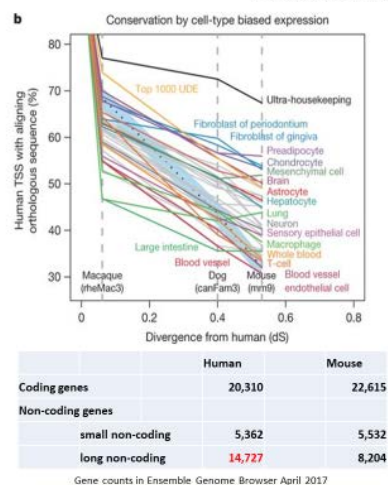
マウスを中心とした免疫システムの理解は日本の研究者の貢献もあり大きく進展したが、ヒトの免疫システムの理解は日本だけでなく世界でもまだまだ十分には進んでいない。

COVID-19 の患者さんの末梢血を扱った研究例を紹介する。bioRxiv によると、一群の患者さんでは末梢血の B 細胞の 30% にプラズマブラストが見られるが、ほかの患者さんのグループでは健常人とほぼ同じである。この論文では、そのような患者さん達が重症化すると書いてある。それでは、このような現象をマウスで再現できるかという点と難しい。また、このような現象が、疾患の原因なのか結果なのかを判断するのも難しい。このようにヒトの免疫研究はなかなか難しい。動物モデルが非常に重要であるということは間違いないが、やはりヒトとは異なる。マウスに効く薬がヒトには効かない、といったことが結構ある。数千万年前からヒトとマウスは分かれているため、外界のものを認識する免疫系も違っている。MHC や免疫グロブリン遺伝子も、基本概念はおよそ同じなものの、よく見ると全体の構成が結構違う。一方、マウスでは、ノックアウトの手法が使えるため、原因と結果を明確に教えてくれる点が優れている。ヒトではそうはいかない。良い面、悪い面の両方がある。

我々のセンターが報告したデータを紹介する。マウスとヒトのプロモーターの保存度を調べたところ、ヒト、サル、イヌ、マウスで、ハウスキーピングな遺伝子は殆ど変わらないが、繊維芽細胞や軟骨細胞などは中程度の保存度であった。免疫系を見ると、T 細胞やマクロファージなどは全く保存されていなかった。プロモーターの位置からしてマウスとヒトでは相同性が無かった。また、スモールノンコーディングの数はマウスとヒトで変わらないが、ヒトではロングノンコーディングの数が大きく増えている。これが何を意味しているのか。

ヒトとマウスのプロモータの保存度

Forrest ARR et al. Nature 507: 462-470, 2014



- 一般的には、**転写開始点 (transcription start sites : TSS)** は進化的に保存された領域に有意に多く存在した。
- ハウスキーピング TSS は高い保存度を示した一方、非コード RNA の TSS は、蛋白コード遺伝子の TSS と比べて保存度は低かった。**
- 繊維芽細胞、軟骨細胞、脂肪前駆細胞で高発現している遺伝子の TSS はかなり保存されていたが、T 細胞、マクロファージ、樹状細胞、内皮細胞などで高発現する遺伝子の TSS の保存度はかなり低かった。**

図 1

ここ 3 年ほど、NIH が年間 50 億円近くを投資し、関節リウマチと SLE の患者さんの組織をマササイトメータと一細胞解析で解析するプロジェクトが進んでいる。研究を進めると色々なフェ

ノタイプが出てくるが、それらが疾患の原因なのか結果なのかは彼らも全然答えられていない。

多くの免疫疾患は多因子疾患である。遺伝要因を調べるため、GWAS が主に行われている。減数分裂が起きるときにリコンビネーションのホットスポットがあり、そこで高頻度に起こるためハプロタイプブロックが生じる。GWAS では、タグとなる一塩基多型 (SNP) を染色体のブロックごとに 1-2 個選定し、全体として 50 万-100 万のタグ SNP で、全染色体をタイピングする。すなわち GWAS では、タイピングの用いた SNP そのものが重要なのではなく、その SNP のあるブロックの同定が重要であることが分かる。そのブロックの中に、沢山の SNP があり、数個の遺伝子が入っている。今のところ、そのブロックをかたまりとして理解をしているが、機能の理解には不十分である。免疫に関係する遺伝子変異を含むブロックは 2,000 以上報告されているが、殆どの機能は分かっていない。ブロック単位の情報しかないため、何が原因なのかまでは分からない。

免疫応答を観察すると、表現型が沢山出てくるため、統計学で解析する。統計学は相関関係を調べるのは得意であるが、どちらの方向に動いているかは分からないので因果関係は分からない。ただし、遺伝子だけは普通は一方であるため、相関関係のあるゲノム情報は疾患の原因になる。

しかし、ゲノムと疾患だけを考えていても病態はよくわからないため、中間形質として遺伝子発現やエピゲノムやタンパク発現などを色々ときちんと理解することが重要である。中間形質を見る場合は、疾病の原因でなくて結果でしかないものもあるため、重要なものとそうでないものを見分けなければならない。中間形質を介して疾病が起こることを証明することが重要である。

ハーバードのチーム、我々のチーム、世界中の研究者が共同で、関節リウマチの民族を超えた GWAS のメタ解析をしたデータをお示しする。推論した遺伝子多型、遺伝子変異、推論した遺伝子、タンパク間インタラクション解析で推定したタンパクを挙げると、それらはリウマチに対して使っている医薬品のターゲットであることが判明した。ゲノム解析が創薬に結びつくことを初めて証明したと評価された。

免疫疾患の多くの感受性遺伝子の SNP は、遺伝子の表現型に関する量的形質遺伝子座、expression Quantitative Trait Locus: eQTL と呼ばれているものであることが分かってきた。当初、我々は半分ぐらいと考えていたが、最近ではトランスの作用も入れると 80%以上の疾患感受性遺伝子多型が eQTL であるということが分かってきた。eQTL はジェノタイプによって遺伝子の発現が異なる遺伝子座と規定される。それは細胞毎に異なる。例えば *KLRK1* は NK 細胞と CD8 にだけ発現し、ジェノタイプが違っていると発現量が異なり、他の細胞ではこれが見られない。*IRAK3* は、IL-1 レセプターに関係したものだが、モノサイトにはジェノタイプに関係なくかなり出てくるものの、eQTL ではない。ナイーブの B 細胞に発現すると eQTL として作用する。細胞特異的な eQTL の作用である。かなりのリスク変異は、細胞特異的なエピゲノム環境で働く、転写因子の結合度合いを決めているということも最近分かってきた。そのような状況もあり、我々も数年前から eQTL の解析を開始した。

健常者の末梢血をリンパ球のサブセットに分け、RNA-seq とゲノム情報から eQTL のカタログを作った。疾患サンプルで研究する方向も検討したが、疾患ではバイアスがかかってくるため、ジェノタイプと遺伝子発現をきちんと比較できるカタログを健常人サンプルから作った。そのカタログと各疾患の GWAS を掛け合わせれば、疾患のメカニズムが分かると期待した。簡単な応用例を示すと、免疫細胞ごとに eQTL と GWAS の SNP の重複を見ると、例えば関節リウマチでは CD4 と好中球、潰瘍性大腸炎では B、NK、モノサイトなどでの重複が分かり、これら細胞が疾

患で重要な役割を果たしているということが分かってくる。

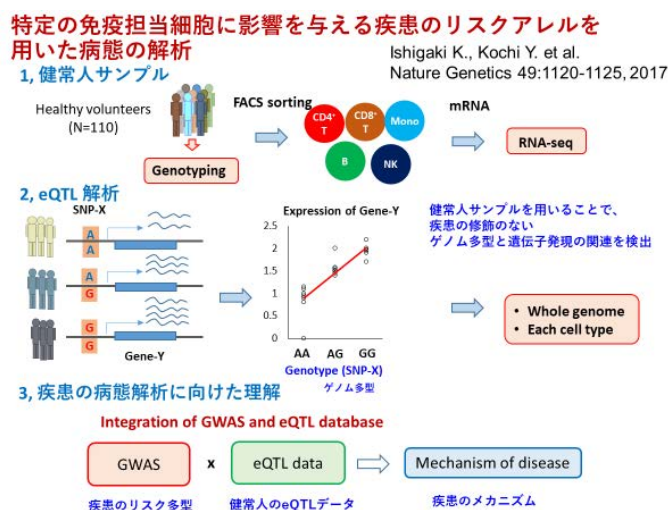


図 2

しかし、GWAS 研究者に突きつけられた問題は、どれが機能的に一番重要な遺伝子変異なのか未だに分からない点である。ハプロタイプとして、ブロック中のかなりの SNP が、殆ど同じ p 値を持つ。その中で一番小さな p 値の SNP が機能的に重要だろうと最初は考えたが、そうではなく、どれなのか決められない。それを決めていくことが非常に重要である。重要な機能変異を決めることが出来れば、たとえば転写因子が結合するかどうかを検証でき、創薬にもつながる。

オープンクロマチンを解析する ATAC-seq、ヒストン修飾、など色々な手法があるが、ここでは既に世界的にやられているものではなく、我々のセンターで開発された CAGE 法を紹介する。これは、転写開始点の CAP 構造を目印に正確な転写開始点を決める方法であり、この方法を用いるとエンハンサーとプロモーターとロングノンコーディング RNA (lncRNA) の正確な位置を決められる、唯一とまでは言わないが、他では殆ど出来ない手法である。我々のセンターの中のカルニンチ博士のチームが中心となり、約 15 年前に完成させた研究手法である。

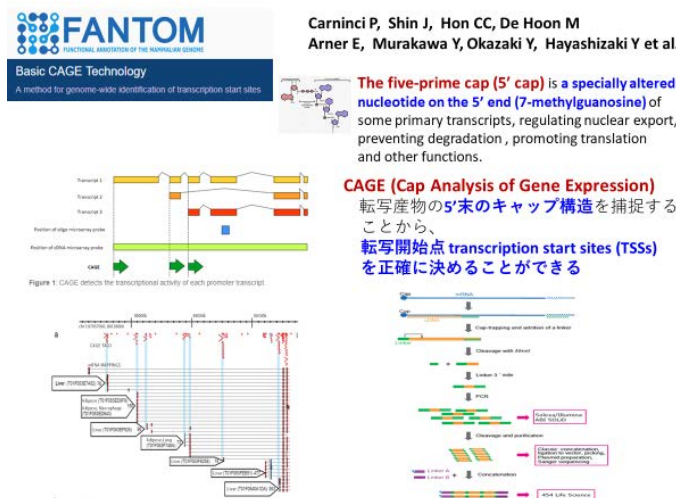


図 3

去年、NET-CAGE という新手法で、できただけですぐに壊れてしまうような RNA を特異的に検出できる方法の開発にも成功している。エンハンサーのところから両方向に 2 つの RNA が作られる。それを正確に記述することで、エンハンサーがどこにあるか、特に活性化しているエンハンサーがどこにあるかを定めることができ、非常に有用である。

例えば、細胞が特異的にある炎症刺激を受けると、異なるプロモーターを使ってくる。それを Promoter usage QTLs というが、そういったものがこの CAGE 解析で分かる。それは疾患のリスク多型とオーバーラップすることが多い。アクティブなエンハンサーは両方向の RNA を作る。エンハンサーはプロモーターよりもたくさんあるため、きちんと検出することができる。これも疾患のリスク多型と重複することが多い。

一方 CAGE 法を使うと、普通の RNA-seq 法よりも 2 倍以上の lncRNA を検出でき、疾患が関係する eQTL のそばに lncRNA があり、それと mRNA がペアを組むことが多く、その発現を見ると相関することから、恐らく lncRNA が mRNA を制御していると推定されている。実際には、lncRNA はタンパクにも RNA にも DNA にも結合し、様々な制御を行っていることが分かっている。

我々は、健常人から 50 cc ぐらい血液を頂き、約 30 のサブセットに分け、そのまま、あるいは刺激を加え、RNA-seq、CAGE 解析、ATAC-seq などを作り、各細胞サブセットのエンハンサーやプロモーターや lncRNA を決めている。その結果、リスク遺伝子多型の同定と機能解析が進むと考えられる。全体的にカタログを作ること为目标に、現在進めているところである。

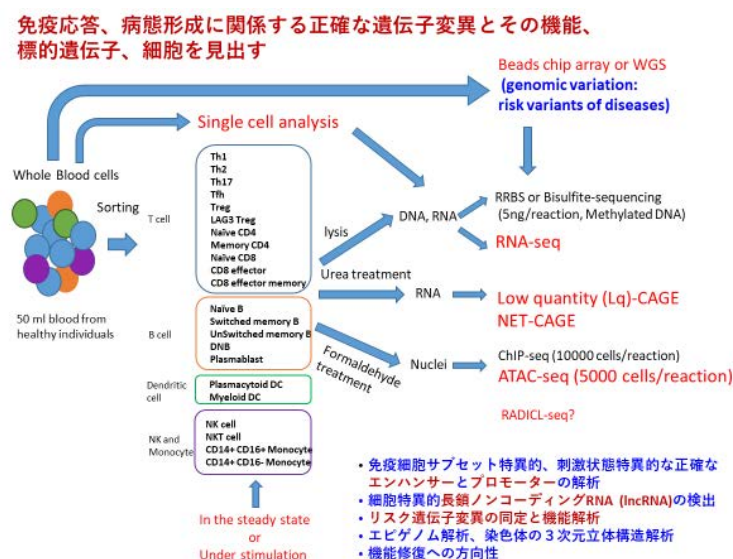


図 4

多様な病態を呈する COVID-19 の患者さんの理解には、動物モデルは重要だが、それと同時にヒトの病態を直接解析しなければならない。ヒトとマウスの研究を上手く連携させながら、色々なユニークな方法を駆使しながら、わが国が世界をリードできるシステムを作っていかなければならない。因果関係を明示できる、ゲノム要因に基づく遺伝子機能解析などはこの分野で役に立つであろうと考えている。因果関係としての原因が関節リウマチで 100 個もあるのはおかしいと言われることがあるが、英語ではコーザルと表現されるため因果関係と訳されている。ただ、これらはそれぞれの事象の上流の要素であるにとらえれば、理解しやすいと思う。そしてその上流の機能をブロックすれば、当該の事象をコントロールし治療が可能となる。そういう因果関係を持ったファクターは病気には複数ある。それぞれが創薬のターゲットになると考えると、疾病における機能ゲノム解析の重要性が理解しやすいと思う。COVID-19 の病態の不均一性を考えると、ヒトゲノムの不均一性の起因する免疫応答の多様性に関する研究が感染免疫の制御にも重要になると期待される。

オミクスデータによる疾患の分子基盤解明

井元清哉（東京大学医科学研究所）

今日は、オミクスデータによる疾患の分子病態開発について話をしたい。

国際情勢については、ホストであるヒト側の免疫などのオミクスでは、COVID-19 Host Genetics Initiative というコンソーシアムが立ち上がっている。ここに研究者、研究グループが研究提案を行って、一部はデータシェアリングを行っていることで、コラボレーションを誘導している。日本からの研究提案は、一昨日時点で 5 件あった。

日本のアクティビティとしては、コロナ制圧タスクフォースが慶應大学の金井先生を中心立ち上がっており、このタスクフォースの中で臨床サンプルを集め、ヒトの免疫に関するところ、特に HLA に着目し、日本の重症化例が少ない、死亡例が少ないのはなぜか、集団による遺伝子多型の違いではないか、どのような人が重症化したり、突然の悪化をきたすのか、という謎解きをやっている。私はここで、T 細胞受容体レパトアの部分をやっている。

オミクスデータ活用の情報解析基盤

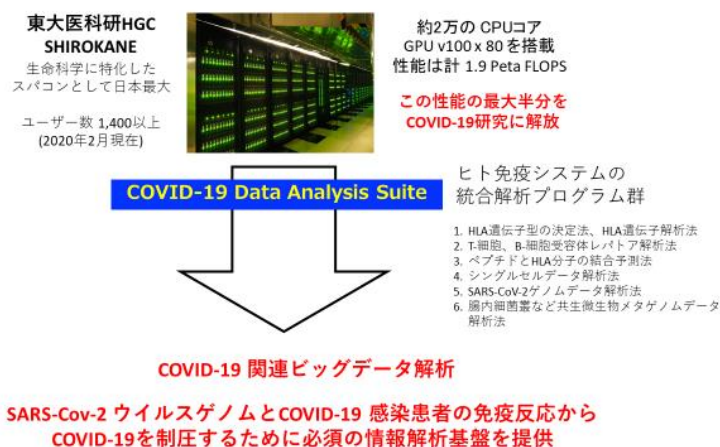


図 1

私の所属するヒトゲノム解析センターはスパコン SHIROKANE を擁しており、今年 3 月 27 日から COVID-19 の研究に関しては無料で、最大スペックの半分まで使っていただくことを決めた（図 1）。SHIROKANE 上に、今まで私たちが特になん免疫のデータ解析で開発を進めてきたプログラム群を感染症でも役に立つ形に焼き直した「COVID-19 Data Analysis Suite」を作っている。整備しているプログラムとしては、HLA 遺伝子型決定、TCR・BCR のレパトア、ペプチドと HLA 分子の結合予測、シングルセルのデータの解析、SARS-CoV-2 のゲノムデータの解析、そして腸内細菌叢もショットガンで読むとデータ解析が大変なので、そこもサポートするようなものを準備している。

T-細胞、B-細胞受容体レパトア解析法

T-cell receptor Immuno-Profiler (Tcrip), B-cell receptor Immuno-Profiler (Bcrip)
(Fang et al., *Oncolimmunology*, 2014; Yamaguchi, et al., *Immunopharmacogenomics*, 2015)

RNA-seq、ターゲットシーケンスから
V-D-J の組み合わせを再構築。
TCRα, TCRβ, Immunoglobulin heavy chain,
Immunoglobulin light chain に対応。

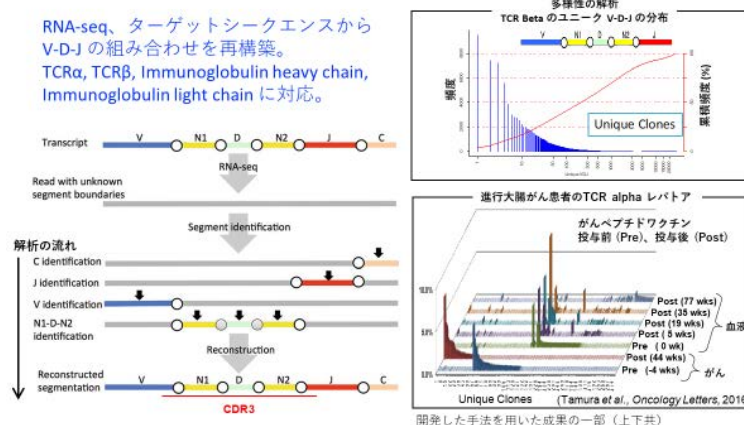


図 2

HLA の遺伝子型の決定は、数年前からうちの研究室でやっている。全ゲノムのデータから決めることはなかなか難しい。ただ、全ゲノムで読むと、プロモーターやイントロンも読むので、通常の STB に比べて情報量が多い。がん 3,000 症例全ゲノムの解析を行ったが、新規の遺伝子型やイントロンに入っている変異も出てくる。理論的には 8 桁まで決めることができる。我々の ALPHLARD という方法は、ほかの方法に比べて圧倒的に精度が高い。基本的にはがん免疫でやっているの、クラス 1 に注目しているが、クラス 2 も解析出来るように作ってある。がんゲノム解析は、腫瘍と正常のペアでシーケンスすることが多く、そこで変異の解析などは行いが、ALPHLARD では、正常サンプルだけからでも、HLA の遺伝子型の決定が可能である。

TCR、BCR レパトアは 6 年ぐらい前からやっており、シングルセルではなく、マスの RNA シーケンスもしくはターゲットシーケンスで読んだデータから、V、D、J のコンビネーションを決めることができる。さらに、CDR3 の決定までやる。がん以外では、ピーナッツアレルギーなどでも解析の経験がある。

ペプチドとHLA分子の結合予測法

Neoantimon (Hasegawa et al., *Bioinformatics*, in press), <http://github/hase62/Neoantimon>

ペプチド配列とHLA遺伝子型から結合強度を機械学習により予測

Neoantimon のワークフロー

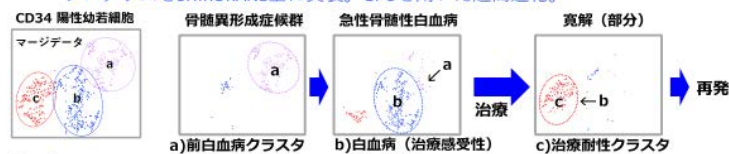


【実績】ICGC/TCGA PCAGW で用いられ 2,800 症例でがんネオ抗原の探索を実施

シングルセルデータ解析法

STAR, Cell Ranger, Kallisto等の各種シングルセルRNAシーケンスデータ解析

プログラムをSHIROKANE上に実装。GPUを用いた超高速化。



【実績】医科研病院のAML患者の解析例：
MDSからAMLを発症し、治療後の時系列でのシングルセルデータ解析例。b は治療感受性細胞群。
再発したことから、c は治療耐性の細胞集団の可能性を示唆。

図 3

ペプチドと HLA 分子の結合予測についても Neoantimon というプログラムを構築済みである。ペプチドと HLA がどれくらい結合強度があるかの予測であり、結合すると予測されたペプチドは T 細胞を誘導する傾向にあるが、予測能力には改善の余地がある。

シングルセルのデータ解析については、SHIROKANE 上にある GPU を使って、非常に高速にできるものを作っている。図 3 は白血病の患者さんで、骨髄移植前、そして骨髄移植後、どのようにセルポピュレーションが変わっていくかを解析したもので、骨髄移植でうまくいく患者さんと、再発してしまう患者さんを、この移植前のセルポピュレーションの違いで識別できたらと考えている。今後、SARS-CoV-2 や COVID-19 の患者さんで、重症例、そうではない方々がどのように変わっていくのか、遺伝的な背景とともに、免疫システムのレスポンスを見ていくことができるようになるのではないかなと思う。

SARS-CoV-2 のゲノムデータは、GISAID のデータベースに、今、6 万数千配列は登録されている。そのデータは全部 SHIROKANE 上にダウンロードしており、そこで解析できるようにしている。

腸内細菌叢など共生微生物のメタゲノム解析では、特にショットガンでシーケンスしたときに、その膨大なデータをアセンブリして、ORF を決めて、アノテーションをつけていくということがさくっとできるようなパイプラインを構築している。そのときに、例えば、腸内細菌叢においてどういう酵素が生成されているかを見出し、それらを病態と紐付け解釈していくときには、ヒトの分子システムの中の機能ユニットであるパスウェイを中心にして見ていくことが多い。

KEGG データベース上にはパスウェイ情報が、まとめられている。疾患群と健常群を比べてどういう腸内細菌遺伝子の構成変化を検討する。そして、例えば健常群では見られるが疾患群では見られなくなった腸内細菌遺伝子がどういうパスウェイに関連しているかということ、GSEA のような方法で解析していく。

ただし、パスウェイを構成する酵素をよく見ていくと、ヒト遺伝子から作られる酵素、腸内細菌の遺伝子から作られる酵素が混在している。更に、パスウェイには、化学物質が変換されていくプロセスや生成される代謝物の情報が記載されている。従って、ヒトのトランスクリプトーム

やメタボロームのデータなどマルチオミクスで解釈していくと、よりファインなものにつながっていくのではないかと考える。

SHIROKANE 上にダウンロードした SARS-CoV-2 の配列は、アノテーションが全くついていなかったもので、アノテーションをつけなくては活用できない。我々は、別の研究でバクテリオファージの分類を行うパイプラインを作った。このパイプラインを使うと、よく分からない未知のウイルスをそのゲノム配列をもとに分類することができる。そのパイプラインに SARS-CoV-2 の公開されている配列に投げると、自動的に遺伝子領域を決めて、アノテーションがつく。SARS-Cov-2 の配列の解析がかなり手軽に出来た。

ちなみに、なぜファージをやっているかという、世界的な課題である多剤耐性菌に対応するため、これはポストコロナにおいてとても重要であると考えている。我々はファージの分類だけではなく、どのファージがどのバクテリアに感染するかが知りたいのである。このパイプラインの後半にはファージとバクテリアの感染関係を予測するパイプラインがあり、これを用いて多剤耐性菌を殺すことができるファージもしくはファージ由来の物質をスクリーニングするということをやっている。

我々はこれまでにヒトオミクスデータ解析、ウイルスゲノム解析、メタゲノム解析に対応できる様々な解析パイプラインを作ってきたが、もう完全に人手不足で、ほかの先生方もコメントがあったように、人材育成が鍵である。

【質疑応答】

- 問 どのバクテリアにどのファージが感染するかというのを予測するには、よくクリスパー領域を使うが、これも同じようなものか。
- 井元 その通り。クリスパーの情報も使うし、プロファージの情報も使う。
- 問 今まで蓄積されているデータは、がんの領域からのものが多いとおっしゃっていたが、日本のデータで、がんのほうで非常に早くたくさんデータが蓄積していて、感染症関係はまだこれからという違いは、どういうところで出てくるのか。
- 井元 がんはゲノムの異常が原因となっているということが、皆さん心の中にあって、シーケンサーが出てきたときに、すぐにがんのゲノムを読んだ。それで早かったのだと思う。ただし、自己免疫疾患や感染症も、ヒトゲノムとの関連が分かってきたため、今後は、シーケンスデータが蓄積されていくのではないと思う。
- 問 ウイルス遺伝子のところで、例えば今回の SARS-CoV-2 に関して、ORF3c と呼ばれるようなオーバーラッピング G みたいな、幾つか機能が分からない遺伝子がある、ファージもほとんどの遺伝子の機能がよく分からないという話があるが、先生のパイプラインで、例えば SARS-CoV-2 の中にどのくらいの遺伝子があるのか分かる、といった新しい知見、これは報告されていないけれどもここも遺伝子じゃないかといったことはあるか。
- 井元 集計すれば分かると思う。まとめてみる。

腸内細菌株を用いたウイルス感染制御

本田賢也（慶應義塾大学医学部）

腸内細菌が疾患の感受性や治療抵抗性などに関係しているとの情報が沢山蓄積している。ウイルス感染やワクチン応答についても、腸内細菌の関係していることを示す論文が複数ある。

ある種の疾患に対し、健康なヒトの便を投与する便移植を行なうと治療につながる事が知られている。腸内細菌はマニピュレーション可能である。現在、便移植に代わるような、腸内細菌叢をマニピュレーションする道具の探索が世界中で行われている。健康者や患者の便を集め、シーケンサーで比較解析し、差を見ることで関係する菌を見つけることが良くやられる。しかし、このやり方では、もともとの収集便のサンプルの質や数や解析法に大きく左右されてしまう。結果も相関に過ぎず、候補が得られても既存の菌株を使った検証になることが多く、臨床応用に至らないという状況が続いている（図1）。

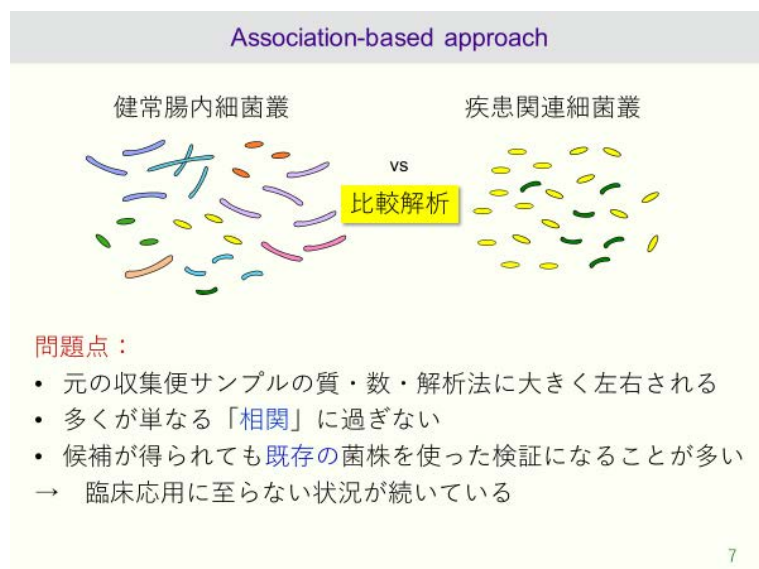


図 1

我々は、先ほど山本先生のお話しにもあったが、コリレーションだけでなくコーゼーションがある菌の同定を進めている。シーケンサーで解析するだけじゃなくて、菌を単離し無菌マウスに投与し、*in vivo*でのコーザリティーを見ている。例えば慶應大学や理研において、無菌動物を飼育できるノトバイオート室を整備して頂き、活用している。これまでに、例えば Th1、制御性 T 細胞、Th17、インターフェロン γ 陽性の CD8T 細胞、などを誘導する菌を同定してきた（図2）。

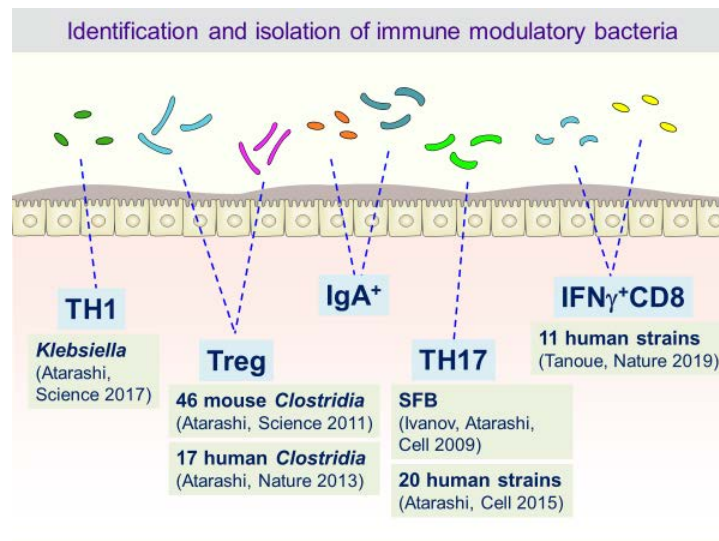


図 2

例えば、CD8 陽性 T 細胞の誘導では、健康なヒトの便を無菌マウスに投与し、この細胞の誘導が見られたマウスを選択し、無菌マウスから無菌マウスに便を移植していき、最終的に 11 菌株を単離して選択した。この 11 菌株を無菌マウスに投与すると非常に強いインターフェロン γ 陽性の CD8T 細胞を腸管で誘導できる。さらに、この菌とチェックポイント阻害抗体をコンビネーションすると、がんの増殖を抑制できることが分かってきた。論文を出してから 1 年ぐらいで、フェーズ 1/2 試験が始まっている。Vedanta Bio Science 社と Bristol-Myers Squibb 社が、複数のチェックポイント阻害剤だけでは効きにくいがんに対し、これら菌株を組み合わせた臨床試験を進めている。ウイルス感染に対しても、この 11 菌株が効くかもしれないということで、ディスカッションが行われている。

我々は、免疫系だけでなく、代謝やがん、あるいは健康長寿に関わる菌も同定しようという取組を進めている。本日は、この中で 2 つのプロジェクトが参考になるのではないかと思います、紹介する（未発表データにつき削除）。

ある特徴を持つヒトのサンプルを研究室レベルで、特にマウスを使って解析して、その特徴を説明できる因子を探索する、こういうやり方をリバーストランスレーションと言っている。ウイルス感染に対しても、リバーストランスレーションというやり方が非常にパワフルだと思い、もっとやるべきだと考えている。我々は、河岡先生にご協力頂き、COVID-19 から回復した方の便からコロナウイルス感染に何らかの抵抗性を付与するような菌を同定したいと考え、研究を進めている。

バイオインフォマティクス活用

山下和男（KOTAI バイオテクノロジーズ株式会社）

本日は、TCR、BCR 解析を中心としたお話をしたい。

私は COVID-19 の発生期のかなり早い段階から臨床研究に関わらせて頂いてきた。バイオインフォマティクスに求められる役割を考えると、発生期、流行期、第2波や今後の新興感染症に資するような対策を考える時期において、バイオインフォマティクスとして貢献したい役割が異なることに気づいた。発生期は、臨床研究などの知見がないため、過去に蓄積された情報に基づいて、何かを提案をするということが求められた。流行期には、迅速に臨床研究を立ち上げ、迅速に情報収集並びに分析を行い、改良型のワクチンや感染防御策というものを提案することが求められた。さらに次のフェーズに備えるところで、例えば健常者の情報収集の枠組みの構築や長期フォローアップの枠組みの構築をおこなう。発生期、流行期の経験を生かしたアルゴリズム開発や改良が求められる。色々なことがフェーズごとに違うことを実感した数か月であった。

ワクチン等々の話では、特に構造系のバイオインフォを活用したエピトープ探索が期待される。特に中和エピトープについては、スパイクタンパクを標的とする場合は、いろいろ例外的なものはあるが、ACE2 結合とかぶることが必要かと思う。エピトープ予測が実際にできていたかについては、ドメインぐらいいは当たっているものの部位は違っていった。臨床情報が無い段階で、これといった結果をまだ提案できるほどの精度はなかったと思う。ズレの原因は色々ある。サンプルのバイアス、抗原エピトープの学習データのカバー率やデータ取得方法の不一致。バイオインフォマティクスの観点からは、アルゴリズムの洗練や、ADE や中和などと問題設定をもう少し明確化して、応用を念頭に置いた問題設定ができればよかったと思う。

過去の情報からの予測・推定: BCRエピトープ

B細胞受容体(BCR)エピトープ予測結果とこれまで報告されたSARS-CoV-2エピトープ情報の比較。ドメインは予測できているが、ドメイン内の個別エピトープまでは予測できていない。

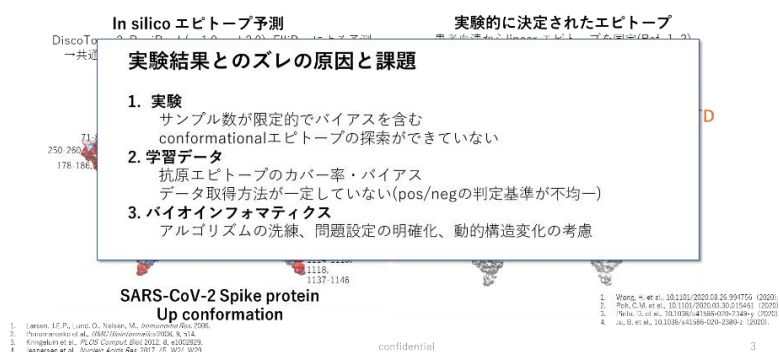


図 1

TCR のエピトープは、3 つぐらいいに分けて考えることができる。まず HLA タンパクや MHC タンパクにペプチドが結合するかどうか。実際に遺伝子発現やスプライシングを経て HLA に提示されるかどうか。TCR に認識されるのかどうか。2 番目と 3 番目が非常に難しい。とくに 3 番目については研究が始まったばかりで、データの集積も足りない状況であり、このところでは何かを言うのは難しい。

過去の情報からの予測・推定: TCRエピトープ

T細胞受容体(TCR)エピトープ予測は、複数のステップに分割される。HLAとの結合性はこれまでよく調べられてきたが、エピトープがHLAに提示されるか、TCRに認識されるかどうかはあまり調べられていない。



confidential

4

図 2

データの量がなかなか稼げないという問題に対するアプローチとしては、シングルセル解析が重要である。RNA-seq だけでなく、表面抗原タンパクや、表面抗原と BCR に特異的な抗原を捕まえる LIBRA-seq や、TCR に特異的なペプチド MHC 複合体を結合させる dCODE dextramers などのアプローチを、市販の機器でできるようになっている。こういったデータのとり方がデファクト化されることで、情報が共有されて使いやすくなっていくことを期待している。

シングルセル解析プラットフォーム

データ取得のスループット不足、取得データの不均一性を解消する手段として、デファクト化されたシステムを利用することが期待される。

1抗原に対するスクリーニングから、多抗原多受容体の相互作用解析へ

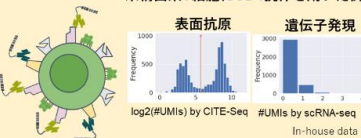


©10x Genomics
Chromium Controller
✓ 10,000細胞/run
✓ 1-2,000遺伝子/細胞

CITE-Seq

バーコード標識された抗体による細胞表面発現タンパク質情報の取得

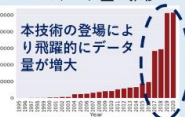
末梢由来T細胞にCD4抗体を用いた例



dCODE dextramers

バーコード標識されたpeptide-MHCによる特異性の紐づいたscTCR情報の取得

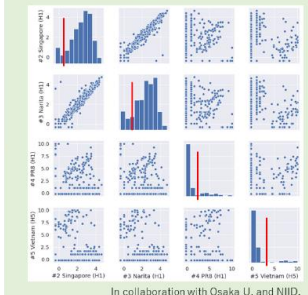
VDJdb データ量の推移



LIBRA-Seq

バーコード標識された抗原プローブによる特異性の紐づいたscBCR配列の取得

ワクチン接種ドナー末梢血に4つのインフルエンザHAを用いた例



confidential

5

図 3

最近、レパトアと疾患や HLA などをつなげる研究がなされている。レパトアから疾患原因や抗原を探索するようなリバーストランスクリプショナル研究も期待をされる。SARS-CoV-2 非暴露の健常者では、抗体は検出されないが T 細胞応答がある、との話がある。細胞を解析することで、感染の前から長期のフォローアップまで、抗体検査で抗体が検出できなくなっても、その後もフォローアップできるようなシステムができるのではないかと考えている。最近、例えば CMV

ポジティブネガティブを分けるような TCR レパトアを探索し、そのレパトアを使って陽性の方を見つけようとしたり、RA/SLE においても同じような研究が米中で行われている。

疾患関連TCRレパトア探索

感染症や自己免疫疾患、HLAに紐付いたレパトアを臨床情報から統計的に探索する研究が行われるようになった。数百名程度の解析で疾患特異的配列群の探索が可能。

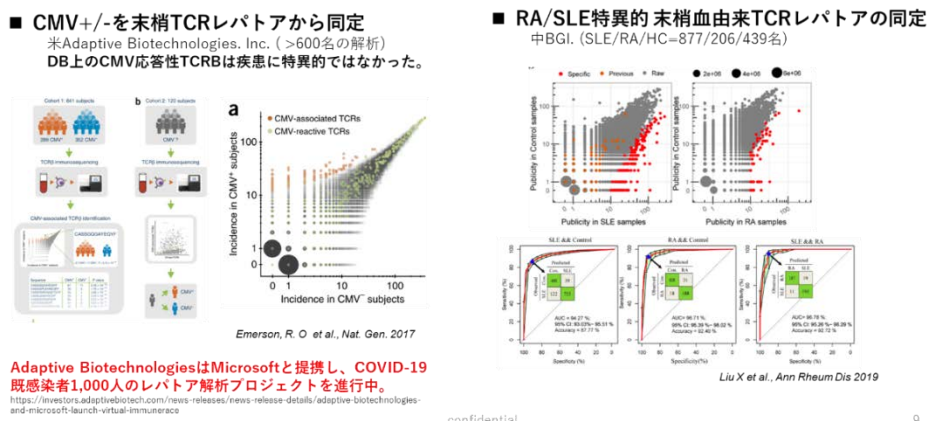


図 4

弊社は、自己免疫疾患の患者を 50 人集め、健常人の public のデータベースと混ぜて、特定の疾患の患者さんを感度良く見つけてこうとしている。弊社の特徴は、かなり人数が少ないポピュレーションからでも、先ほどの CMV とか RA/SLE だと数百人集めないといけなかったが、十数人でもかなり感度と特異度を高く分けることができる。

適用例

自己免疫疾患を題材に、レパトアを用いて疾患ごとに高感度・高特異性に患者選択することができることを確認。→ 今後COVID-19への適用を行う。

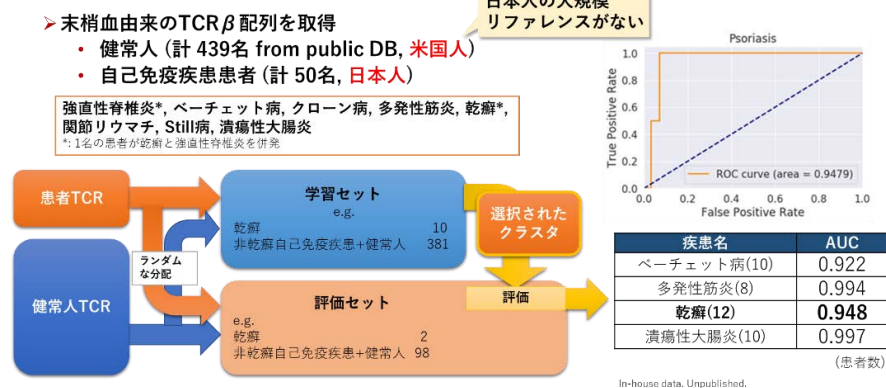


図 5

レパトア取得方法には色々ある。マルチプレックス解析、低バイアス解析、あるいは分子バーコードをつけて PCR エラーをなくした解析など。いずれにせよ、テクニカルリプリケートを作ったときに再現性が高く、データの相互比較が可能な手法をしっかりと使っていくことが非常に

重要。レパトアの場合、共有配列が、ヒトで大体 2% ぐらいしかいないため、エラーがない方法でデータを取得することが非常に重要である。

免疫レパトア実験手法

データ取得に用いる実験手法はいくつかのものが提案されている。より再現性が高くデータの相互比較が可能な手法の利用が求められる。

実験手法の例

■ マルチプレックス解析

それぞれのV遺伝子に応じたプライマーを使用。プライマーごとに増幅率が異なりPCRバイアスが存在。

■ 低バイアス解析法

ユニバーサルプライマーを用いてPCR。増幅バイアスが少ない。
5'RACE, adapter ligation, template switching など。

■ UMI (Universal Molecular Identifier)

分子バーコードを付加し、PCRエラー・PCRバイアスを補正

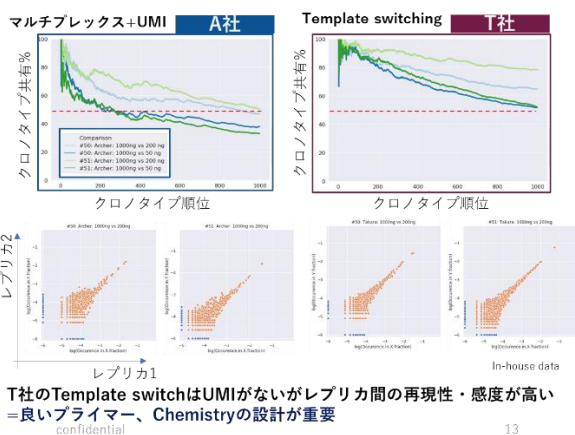
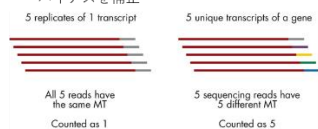


図 6

課題と将来展望を申し上げたい。バイオインフォマティクスの技術開発だけでなく、疾患特異的なレパトアを起点として、抗原の探索、特徴的な細胞群の遺伝子発現、細胞表面マーカーの探索、重症化機構の研究などが重要である。レパトア探索は、コストと採血の問題があるため、アプリ等の IT 技術を使ってフォローアップをうまくやることが重要である。また、多抗原多細胞系を捉えるような技術開発、データ取得の方法開発というのが必要と考えている。

今後のバイオインフォマティクスの課題・将来展望

取得したデータを活かした**バイオインフォマティクス技術開発**と、**バイオインフォマティクスから得られた知見を用いた基礎研究**、**異分野融合**の3つの方向性

バイオインフォマティクス技術開発の方向性

1. 分子・原子レベルのデータ収集

- 相互比較可能な実験手法によるデータ取得と共有
- 多抗原対多受容体 HTデータ→高精度情報の抽出・読みかえ
- 分子レベルの実験データ → 原子レベルの予測

例、



2. 様々な医療情報の紐づいたデータ収集

- 健康状態から情報収集・長期フォローアップ体制
- 疾患・病態・薬剤利用・応答性等と紐づいた生体データ収集

バイオインフォから基礎研究への方向性

抽出された特徴的免疫レパトアを起点

- 抗原の探索
- 特徴的細胞群・遺伝子発現・表面抗原マーカー探索
- 重症化機構等の研究

異分野融合

- 同一検体から多様な情報同時取得
- 多抗原多細胞系を捉える技術開発
- アプリ等による行動記録との連携

confidential

14

図 7

大規模DNAシーケンス解析からみたウイルス学

中川 草（東海大学医学部）

次世代シーケンサーに代表される DNA シーケンス技術が発展し、様々な生体・環境からウイルスが同定されている。現在では電子顕微鏡で実体が知られているウイルスよりも大量のウイルスが存在することが、大規模 DNA シーケンス解析から明らかになっている。この技術は感染症研究にも大きな影響を与えている。COVID-19 においても、原因不明の重症肺炎の報告から、その原因ウイルス（SARS-CoV-2）のゲノム配列の同定までは3ヶ月もかかっていない。

そのようなメタゲノム・トランスクリプトームからウイルスを同定することをバイローム解析（ヴィロミックス）という。検体を採取し、DNA/RNA を抽出し、大規模シーケンスを行う。そして、ゲノムをアセンブリして、どういったウイルスと近似しているかとバイオインフォマティクス解析する。今回実際にこういった形で新規コロナウイルスのゲノム配列の同定が迅速に行われ、感染症が報告されてからすぐ、ゲノム配列が公開された。

我々の研究チームでも、これと似た解析パイプラインを構築していて、小さな外付け SSD ドライブに配列解析ソフトウェアとゲノムデータを入れ、自分のパソコンからでも解析ができる仕組みをつくっている。これはもともと細菌叢のメタゲノム解析で考えた仕組みで、現在ウイルス解析でも構築している。

我々の研究グループで新規ウイルス同定をした2つの例を紹介したい。1つはツル糞便サンプル、もう1つはネコ尿サンプルで、いずれも日本のサンプルであり、それぞれから DNA や RNA を抽出し、メタゲノム、メタトランスクリプトーム解析を行い、未報告のアデノウイルスやゲノム構造がわからなかったモルビリウイルスを同定した。新規ウイルスは特別なところにいるわけではなく、我々の日常生活、至るところにいる。今回の新型コロナの場合、センザンコウと呼ばれるウロコの硬い生き物にコロナウイルスがあった。それ自体は実は2019年に報告があったものだが、今回の新型コロナとそのゲノム配列が極めて近いということで俄然注目を浴びた。こういった自然宿主にあるウイルスというのも、何らかの感染症、新規感染症を引き起こす可能性があるを見ると、極めて有効な情報になるので、様々な生物・環境をターゲットとしたバイローム解析は重要だと考えている。

メタゲノム、メタトランスクリプトーム解析からのウイルス同定では、ウイルス由来のリードというのは極めて僅かしかなく、そのわずかなデータをたくさんのシーケンスを得ることによって補完する。JAMSTEC の布浦先生、筑波大学の浦山先生らが開発されている手法は、効率的に RNA ウイルスに由来する RNA だけを増幅することができる。もともと2本鎖である2本鎖 RNA ウイルス、1本鎖 RNA は複製過程における2本鎖のステージで、2本鎖 RNA をうまく回収して大量にシーケンスすることによって新規ウイルス同定を効率的に行う FLDS (Fragmented and primer-Ligated dsRNA Sequencing) という手法を開発されている。

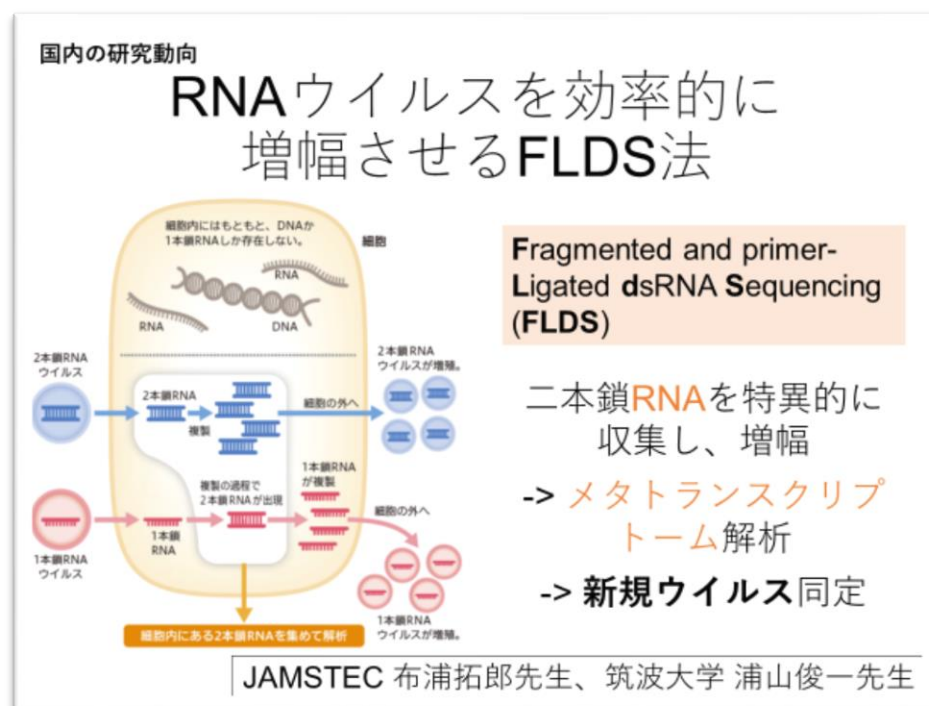


図 1

私たちと、布浦先生のグループ、筑波大学の川口先生のグループでは、この FLDS をコロナウイルスにも応用できないかと考えている。新型コロナウイルスを実際 Vero 細胞に感染させて、そこから FLDS の手法を少し改良して、メタトランスクリプトーム解析をすると、10%ぐらいのリードが全て新型コロナウイルスという形になり、5' 末端から 3' 末端まで完全につなげることに成功した。普通の研究室レベルでも活用できる MiSeq を用いたシークエンスで実現できた。現在、この多型解析をやっている。まだ 1 例の実施で、実際に統計的な解析はできていないが、今見えている傾向として興味深いのは、この二本鎖 RNA のステージを経たところでしか濃縮できないため、突然変異が GISAID のデータベースとかなりオーバーラップすることがわかった。この結果は、ウイルス集団で起こった場合すぐに排除されるような変異(フレームシフト変異など)といったものはほとんどなかったもので、効率的なウイルスの変異解析の可能性があると考えている(現在論文準備中)。

国外の研究動向では、Nextstrain は極めて便利なツールであり、世界の研究者が着目しているデータリソースになっている。Nextstrain はゲノムの多型と地理情報を組み合わせていて、例えば日本において、初めのうちはいわゆる中国型と呼ばれるものが増えていたが、3 月頃からは S 遺伝子の 614 番目のアミノ酸が置換したヨーロッパ型が増えてきたといったウイルスのゲノム変異に関する情報がリアルタイムにウェブ上で更新されており、極めて重要なデータリソースだ。こういったデータを解析していると、実際に適応なミューテーションがあるのか、ウイルスがより感染しやすくなっているといった適応進化はないのかということが 1 つ着目点となる。

新型コロナウイルスのスパイクタンパク質は、特にその受容体での相互作用や細胞融合に関与するので着目されているが、614 番目のアミノ酸のアミノ酸置換は 3 月以降にまたたく間に世界に広がったため特に着目され、オリジナルタイプのアスパラギン酸 (D) 型がグリシン (G) 型

に変化していくという傾向がある。世界の各地のグループがこの S タンパク質の 614 番目の多型解析にアタックしており、Wet&Dry 解析の効率的な連携が鍵になっている。ただし、この変異自身はウイルスのその感染力価を上昇させるかもしれないが、実際の病原性には関与しないだろうと考えられている。

我々もこの S タンパク質は興味持っていたが、私たちはこの研究はあまりやっていない。2013 年にエボラウイルスの GP 遺伝子と呼ばれる S タンパクと近いタンパク質に着目し、82 番目のアミノ酸置換が感染効率上昇に関与するというところを見つけたが、競争が激しかった (Ueda et al. Genes Cells 2017)。重要な機能を持つとわかっている遺伝子の変異解析は Big Community でないと勝負できない。そこで、エボラの研究を一緒にやった東大医科研の佐藤佳先生のグループと今回の新型コロナウイルスでは S 遺伝子ではなく、また新型コロナウイルス集団内の多型ではなく、近縁のコロナウイルスとの配列比較解析から新型コロナウイルス特有の性質を調べようと考えた。各遺伝子の長さを単純に比較して分かったのは、ORF3b という SARS コロナウイルスでインターフェロン抑制に関わっているということが知られていた遺伝子が、SARS-CoV-2 では異常に短いことがわかった。はじめその機能がないかと思って実験してみたが、インターフェロンを抑える能力が SARS コロナウイルスよりも強力であることが分かり、しかも長さが少し長くなるとより強力に抑えるが、SARS コロナウイルスと同じくらいの長さに変異すると、あまり抑えなくなるという、ちょっと変わった特徴があることを発見した (Cell Reports 誌に報告)。

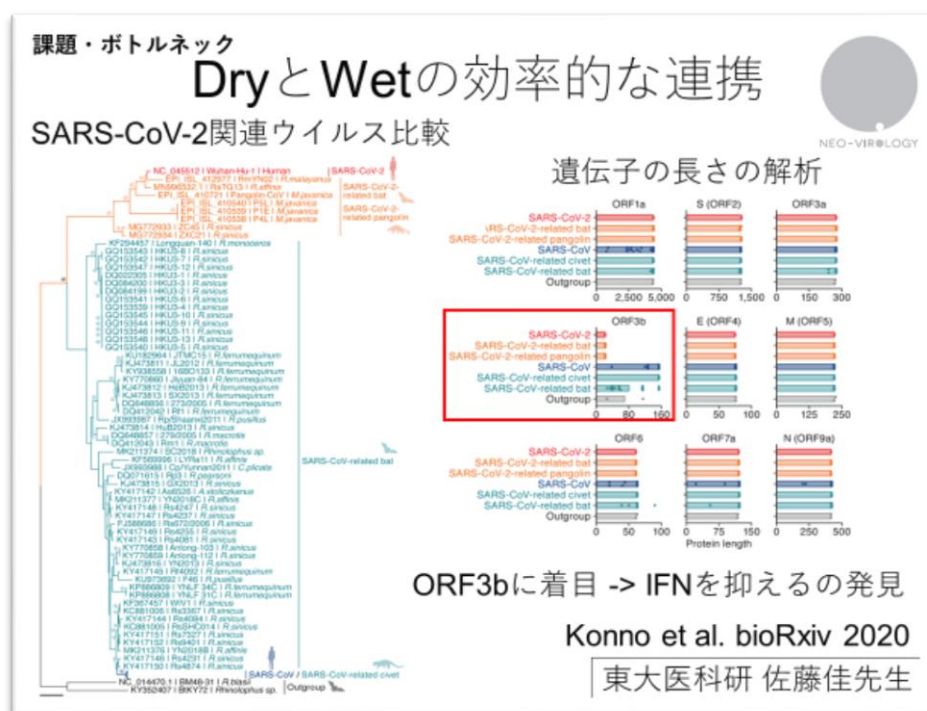


図 2

中長期的な基礎研究テーマとして、新型コロナウイルスのサーベイランスに関しては患者のみならず、実際これは GISAID のデータベースにもあるが、動物（コウモリやネコなど）や環境中のデータも蓄積していくと、例えばそれぞれ別なセクションや地域でいつから本当に新型コロナ

ナがあったのかといったところなど、いろいろと見えると考えている。また、メタトランスクリプトームシーケンスからのウイルス同定は、様々な状態の人で実施した場合には今まで感染症と知られていなかったウイルスや共存しているウイルスの同定につながり、動物の場合には、新規ウイルス感染症が生じた際に迅速な研究の推進につながる。

その際、単にそのメタゲノム、メタトランスクリプトームをやるとコストがかかるので、FLDS等、効率的な手法の開発が極めて重要だと考えている。FLDSは二本鎖の状態でないとは駄目なので、全てにおいて使えるわけではない。それぞれ長所、短所のある幾つかの手法があって、例えば理研のCAGEといった次世代シーケンスなどうまく絡めて見えるというのが極めて重要。また、サーベイランスでは、ゲノムコホート研究との連動して、ゲノム情報、臨床情報に加えて、このようなバイロームデータがあれば疾患に関する解析もより深くなると考える。加えて、各地の水質・環境検査機関との連動、高校（SSH）や理科クラブとの連携を行っていく。また、ウイルス学+バイオインフォマティクス、生態学、感染症数学といった異分野融合や連携が重要で、複数分野に跨がる教育も必要。

【質疑応答】

○問 異分野融合について、臨床の立場から言うと、ゲノムの先生にもっと臨床の立場に、臨床後のサンプルに入ってもらいたい。例えば日本の冬の風邪で、肺炎症状の方のうち例えば普通の風邪のウイルスに感染している人がどのぐらいいるか、私の知る限りどういうウイルスが感染しているのか調べられていない。保険も通らない。だから、次の冬には新型コロナだけでなく、ぜひゲノムの先生も人の病気の、あまり目をつけられていない、しかも保険、医療費でできないような研究材料を探していただきたい。1つコメントであるが、新型コロナも実は中国では最初に武漢で去年の12月20日頃にゲノムセンターへサンプルを送っている。もうその時点でSARSのコウモリライクだというのが分かっている、それが3つぐらい続いたので、アウトブレイクだということがかなり早い段階で分かっていた。日本ではこういうことが行われていない。異分野融合が今のままでは起こらない。

○中川 特に中国では、もともとこの新型コロナが起こる前から、熱病の患者からクリニカルシーケンスでウイルス同定といったことが行われているというバックグラウンドがあった。今回のこの新型コロナも極めて迅速に、1つではなく、複数の研究機関が、BGIをはじめゲノムを読む研究機関にデータを読んでもらって解析した。そういった仕組みが日本では難しく、国レベルで考えるべきだと思う。

④次世代の検査・診断技術

ポストコロナ：電子デバイスを用いたバイオセンシング技術の可能性

坂田利弥（東京大学大学院工学系研究科）

ポストコロナにおいて、もし PCR とイムノクロマトグラフィーで十分だということであれば、私の研究は必要ないかとも思うが、電子デバイスでバイオセンサとしてウイルスの検査で何かお役に立てるのかなという可能性をご紹介したい。

バイオセンシングの中でよく日常的、一般的に使われているものとして、代表的なのは糖尿病の患者さんが使っている血糖値センサである。特徴は、小型かつハンディで在宅で使える、操作が簡単、比較的低コストといった点である。一方、数 μL 程度と微量ではあるが針を刺して採血し、センサのセンターに出す必要があり、この点はまだ改善の余地があると思っている。このセンサの電極のところにグルコース、血液が入ってきて、グルコースオキシダーゼという酵素と反応するのが構成上の特徴で、それによって出てきた過酸化水素が電極で酸化還元反応を起こし、いわゆる電子のやり取りをして電流を流して、モル計算でグルコース濃度を定量的に測定するというのが主なポイントである。

Conceptual structure of Biosensor with three components

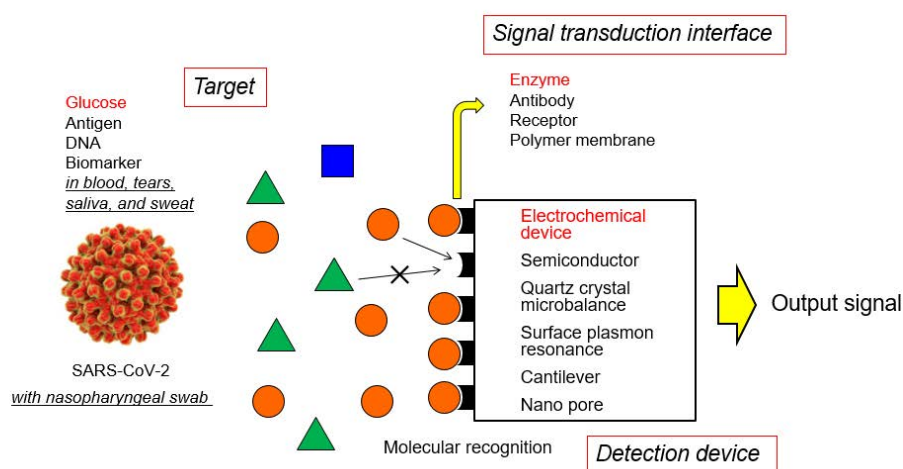


図 1

こういうセンサは大きく 3 つの重要なポイントがある（図 1）。

1 つはサンプルを何にするかという点で、血糖値センサの例では血液中のグルコースであるが、当然ウイルスやその抗体もサンプルになりうる。

次に、検出デバイスというのも非常に重要で、血糖値センサの例では酸化還元の電極、いわゆるエレクトロケミストリーを用いている。最も重要なのは、そのセンサ上に酵素、血糖値センサの例でいうとグルコースオキシダーゼをつけて、図 1 の丸い標的分子のみが反応し、三角や四角は反応しないことである。この特異性や選択性というのは非常に重要である。

最後に重要なポイントは、デバイスの界面で何を選択的に捉えるかという点で、血糖値センシングの例では酵素を用いているが、酵素も抗体も限りがあり高コストになりがちのため、我々は

できれば人工的にいろいろなものを作っていこうと考えている。例えば、ポリマーの薄い数十ナノメートルの膜の上に、ある特定の分子だけが捕獲できるような分子の鋳型を作り、その型にはまるものだけを認識するといったことを試みている。あと、細胞が出すイオン性分泌物の特徴をセンシングするような取り組みも行なっている。

ここで我々の研究を少し紹介する。血糖値センサでは採血すると痛いという難点があるのに対し、最近流行っているのは、例えば涙とか唾液とか汗からから、低濃度ながらも染み出してくる血中成分を用いたセンシングである。つまり、日常生活の中で痛みを伴わないセンシングが注目されていて、我々も、涙の中の成分を iPhone 上のアプリでモニタして、最終的には患者さんとお医者さんが連携できるようなシステムを目指して、ベンチャーを作った。生体液中の成分には、ナトリウム、カリウム、DNA、いろいろなアミノ酸などイオン性のものが多く、電荷を持っている。我々のセンサは半導体を使っているが、これらの電荷を直接認識し、信号として出すことができるというのが、この半導体センサの特徴である。

バイオセンサのアプリケーションは図 2 のように多岐に渡る。ここに書き切れなかった例として、例えば不妊治療において体外で受精した受精卵の評価を行なうセンサや、アレルギーの診断におけるヒスタミンのセンシング、あとはちょっと昔になるが、DNA の配列を読んで、これは Ion Torrent という会社が作った半導体ベースのシーケンサーの基になるセンサ、さらに最近の例で言うと、涙の成分の臨床的検査にも使おうとしている。

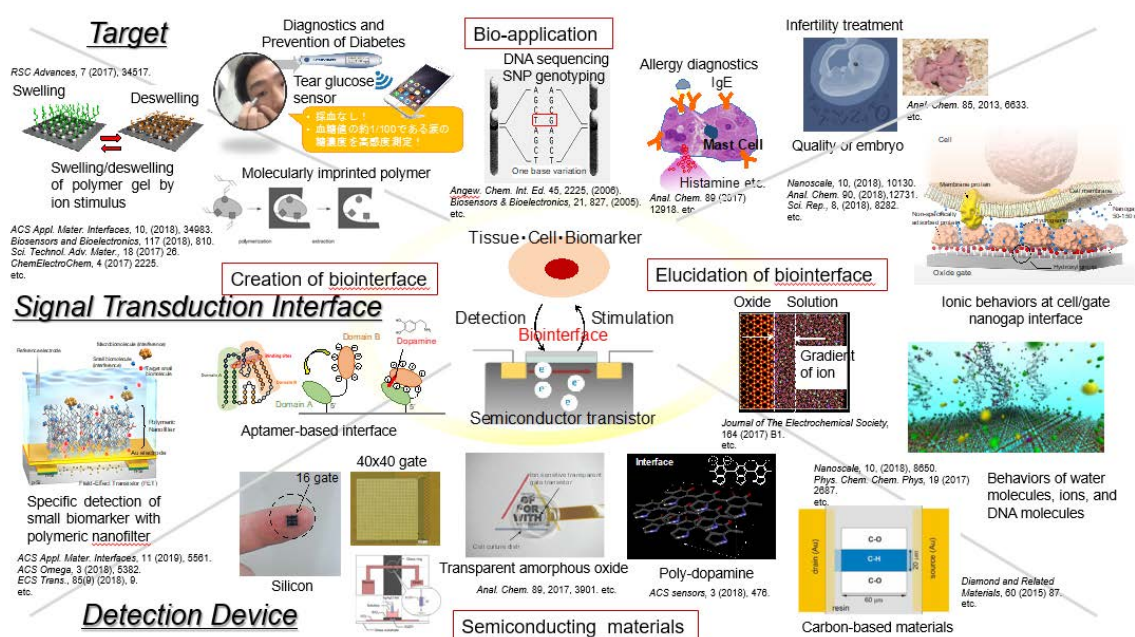


図 2

国内外の動向であるが、コロナウイルスを半導体センサにより計測したという論文が、4 月に韓国のグループから発表された。我々も半導体センサを使って同じような原理のセンサを研究しているため、ショックを受けた。これは、グラフェンという半導体の素材を電極にして、その上に化学的に抗体をつけ、センサの上にウイルスを流すと抗体と結合し、電気的な特徴が認識できるというものである。この論文の結果を見ると、患者さんのサンプルにウイルスが 10^7 コピー／

mL あるところに 10^5 薄めても計測できる、つまり数十から 100 コピーぐらいが十分計測できるという結果であった。PCR と比較するともう少し感度が欲しいのかもしれないが、こういった成果が最近出てきている。

日本では、バイオセンサでコロナウイルスを検出できたケースというのはまだ聞いたことがない。バイオセンサの研究としては多くの先生がやられていて、酵素を始めとした材料をいろいろ使って柔軟な電極を作ったりとか、サンプルが出し入れできるようなマイクロ流体デバイスをうまく使って組み合わせたりとか、ベースとなる技術は非常にたくさんある。一方、コロナウイルスを始めとしたウイルスを検出することに重きを置いて話しすることがほとんどなかったと思う。後述する通り課題もあるがベースは整っていて、あとは対象物だけの問題だと思うので、こういう機会にウイルスを対象としたセンシングを考えるというのは面白いのかな、必要かなと思う。

先週、厚生労働省のウェブサイトで、コロナウイルス向けに承認されているキットを確認してみたが、やはり PCR を使っている検査が現状では多い。簡易キットとして承認されているものは、妊娠検査薬でも使われているイムノクロマトグラフィーを用いており、抗体に修飾した金粒子による色の変化を見て計測している。

課題・ボトルネック

- | |
|---|
| <p>○ 現状のウイルス・抗体検査</p> <ul style="list-style-type: none"> - RT-PCR法、化学発光酵素免疫測定法 <ul style="list-style-type: none"> ・小型、ハンディではない ・在宅で利用できない ・操作が簡単ではない。 ・低コストとは言えない ・短時間とは言えない。 <p>- イムノクロマトグラフィー法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・定量的な評価ができない。 <p>→陽性率と陰性率の精度向上も必要</p> |
| <p>○ 採取方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鼻咽頭ぬぐいは多少の痛み |
| <p>○ 電極表面のレセプター分子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低コスト化に向けて酵素や抗体は安価とは言えない、プラットフォームが必要 |
| <p>○ 国内のポストコロナに対応するバイオセンサ研究の体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・工学技術とウイルス研究の融合 ・バイオセンサ研究者を中心としたコンソーシアム形成(ポストコロナにフォーカス) |

図 3

現状のウイルス・抗体検査の課題としては（図 3）、PCR や化学発光を利用した方法は、小型でもハンディでもない、家で使えなさそう、操作も難しい、低コストとはいき切れない、時間もちょっとかかる、といった課題がある。一方、イムノクロマトグラフィーだと定量的な評価と感度が少し足りない印象である。どちらの手法も最終的には陽性率と陰性率と精度の向上が不可欠であるが、この辺りを新しく技術によるブレークスルーで変えられないかと考えている。

あと、採取方法について、ウイルス検査では血は採らないものの、鼻の中に綿棒を入れて痛いということを聞く。私はいつも痛みというものに関してすごく敏感なこともあり、より非侵襲的な方法の開発も重要かと思う。

電極は、抗体や酵素を使って実装することも可能だが、プラットフォームを作るという意味では、より人工的なレセプター分子の開発が課題かと考える。

あと、体制としては、これは皆さんおっしゃるとおりだと思うが、我々としては工学の技術のウイルスへの適用を研究されている方と知り合うことはなかなかなく、特にその取扱いも含めて細かいことも分からないため、工学技術とウイルス研究の融合は現状で欠けていると思う。また、バイオセンサを研究している人たちの中でも、ウイルスにフォーカスしたコンソーシアムが、企業を含めてほとんどないのが現状である。

そういった課題に対して、電子デバイスで解決したいと考えている。そうすると、小さく作れて、簡便で、低コスト、短時間で定量的な評価も可能である。精度という観点で言えば、特異認識する界面にどういった素材を使っていくかという点に研究の余地がある。抗体検査であれば、非常に濃度は低いものの、涙とか唾液とか汗から出ている可能性はあるかもしれないと個人的には考えている。

例えば、センサのプラットフォームという意味では、最初に説明した、薄い高分子の膜の上に分子の型を作っておき型にはまる分子の有無を電気特性によって見るという方式をベースにすると、いろいろな分子に対応する型さえ作っておけばバリエーションが広がるため、そういったレセプターのプラットフォーム、膜のプラットフォームを用意するのも方向性の1つだと考えられる。

バイオセンサを作る上でいろいろなパラメータというのがあり、それを一つ一つコントロールしていくということが重要である。コントロールするというのは、膜の厚さであるとか密度であるとか素材といった、いろいろなパラメータをケミカルに変えていくことであるが、そういった最適化が不可欠であると思う。

推進方法

- 国内のポストコロナに対応するバイオセンサ研究の体制
 - ・バイオセンサ研究者を中心としたコンソーシアム形成(ポストコロナにフォーカス)
 - スタートはアカデミア、その後企業の参画
 - バイオセンサ研究者はそれぞれ得意とする専門性
 - ・工学技術とウイルス研究の融合
 - 実験的にウイルス計測が可能な環境
- 知覚拡張とウイルス・抗体検査→電子デバイス(半導体、電気化学など)
 - ・小型、ハンディ → 研究というより開発要素が強い(企業の参画)
 - ・在宅で利用 → 研究というより開発要素が強い(企業の参画)
 - ・操作が簡単 → 研究というより開発要素が強い(企業の参画)
 - ・比較的低コスト → 機能性電極材料の選定および酵素・抗体フリーを検討(研究)
 - ・PCRフリー → 抗体検査であれば種々の生体液・ウイルスは唾液など(研究)
 - ・定量性 → バイオアフィニティ要素の設計と創製(研究)
 - ・短時間 → バイオアフィニティ要素の設計と創製(研究)

図 4

最後に、推進方法について述べる(図4)。体制としては、他の先生方がおっしゃったとおり、融合というのは極めて重要である。特に、バイオセンサの研究においてウイルスにフォーカスしたコンソーシアムはないため、まずはアカデミアにおいて融合し、各バイオセンサ研究者の強みを持ちよることからスタートできればと考える。最終的には、技術を物として出すときには、企業の参画というのも非常に重要である。あと、先ほど述べた通り、ウイルスの研究者の方との繋

がりがあると望ましい。

電子デバイスを使う際に重要な小型、在宅、操作性といった点は、研究用というよりは開発要素が非常に強いので、企業がやるということが明確かと思う。また、低コストとかこの PCR フリーとか定量性とか短時間といった点は、まずは電極の素材、膜の構成をアレンジすることにより、センサ特有の機能として研究を行なっていきたいと考える。

【質疑応答】

○問 1 か月か 2 か月前だったと思うが、センサの上に自分の唾液か何かを置いて、iPhone につないで約 1 時間で結果が出るといったセンサを、確かユタ大学の先生が開発したと聞いた。抗体をセンサにくっつけておいて抗原がくっいたら感知するようなものだったと思う。いずれにせよ、日本ではそのレギュラトリーサイエンス、エバリュエーションについては、今ほとんどできていない。今回、海外製含めいろいろな検査が保険収載されたものの、これはそのレギュラトリーで大丈夫というエバリュエーションをしていかないと、ウイルスは変わっていく。このあたりも日本の非常に弱いところだと思う。

○坂田（利） 具体的には存じ上げないが、唾液の場合も恐らくウイルスそのものを検出しているのではと思う。ウイルス以外でも、我々は涙でいろいろな成分の計測を試みているが、血液でやっているからいいと思っても涙の成分というだけで全然話が変わってくる。いろいろな通過点があるが、そこに時間がかかるという状況はある。

○問 バイオセンシングの対象で唾液と血液と涙を挙げられていたが、呼気を対象としたようなバイオセンシングは開発されているのか。

○坂田（利） 私自身はやっていないが、国内外でガスセンサという観点でやられている方はいる。我々は溶液中で選択性や特異性というのが重要だと思ってやっているが、ガスの場合はなかなか難しい。いろいろな電極に対していろいろなものを反応させて、そのパターンを見て統計的に解析することが多いが、バリエーションとしてなかなか難しいところがある。簡単なガスであれば呼気でもできるものもあるが、例えばがんの患者さんの呼気の成分を濃度、感度よく見られるかということ、そこまではなかなか難しい状況である。

○問 今コロナで重要なのは、重症化するかどうかをかなり感染初期に判断できるかどうか。つまり、重症化マーカーが非常に重要だが、そのときに例えばオミックス解析をやって特定のものを見つけてきて、それをスペシフィックにいくという手もあると思うが、もっとノンスペシフィックにいろいろなもののパターンを見て、それで重症化するしないを判断するようなセンサは実現しうるのか。

○坂田（利） 非常に面白いと思う。私が紹介したのは 1 個のセンサの話であるが、半導体というのは集積化でき、1 個のサイズで今 1 万アレイ、10 万アレイ、100 万アレイ、つまりデジカメで言う何千万画素、何千万個のセンサがワンチップで乗る。そうすると、ワンチップのいろいろなところにいろいろな化学修飾をしておいて、それに対する信号を見て、何か分からないけれどもパターンとして見るということはとても面白いと考えているが、まだ実現していない。

○問 何を計測してもいいという話だったと思うが、アプリケーションとして何を対象にするかというのは、どうやって決めているのか。

○坂田（利）　まずは話題になっているものを決めるという点はあるが、やはりいろいろなところで話をして、いろいろなお医者さんがおられて、こういうことをやってみたいという相談を受けた際に、できそうなものに対しての対応をすることが多い。一方、グルコースの例は、やはり患者さんについての話がいろいろあったのと、あるプロジェクトでベンチャーをつくりたいという話もあって、要するに市場が大きいということも考えてグルコースを狙った。ターゲット選択に際しては、そういういろいろな背景がある。コロナウイルスの今の状況では、我々も必要なのかなと考えている。

ロボティックバイオロジー：ロボットとAIがライフサイエンス研究を加速させる 夏目 徹（産総研創薬分子プロファイリング研究センター）

本日は最初にキーワードとしていただいたテレリサーチ、それからオンライン、リモートワールドみたいなところと、AIがどれぐらいロボットとできるようになっているかという話題提供をさせていただく。

私自身は、ロボット研究者ではなく、生業はプロテオミクスの研究者で、特にタンパク質間ネットワーク解析、例えばゲノムワイドにcDNAをベイトプロテインとしてトランスフェクションして、相互作用するタンパク質を質量分析計で網羅的に同定するというようなことを長くやってきた。ウイルス研究との関係でいうと、ウイルス遺伝子を徹底的にトランスフェクションしつつ、宿主タンパク質の相互作用を同定するというようなプロジェクトを最近終了したが、永田恭介先生が領域長をされた新学術領域の中で実施した。その時に使ったロボットが今日の主人公である。私のモチベーションとしては、質量分析計はどんなに洗練されていても、タンパク質を溶解して免疫沈降させる、ウォッシュしてダイジェストするという、こういう生化学的なプロセスを大規模に研究すると、大変再現性が悪く個人差もすごく大きいため、ライフサイエンスを自動化するという研究をもう二十年近く並行してやってきた。

LabDroid MAHOLO All purpose humanoid for life sciences



- humanoid performs with a degree of dexterity and smoothness that exceeds that of humans
- outperforms skilled experimenters



図 1

いろんなロボットを作ってきたが、最終的に我々は、ヒューマノイドというタイプのロボットに収束した（図 1）。ヒューマノイドというと、SFの世界では人間に似た人間そっくりのロボット機械という意味で使われるが、業界的には、人間の動作をコピーして人間が使う道具をそのまま使うロボットのことをヒューマノイドという。

プロテオミクスの免疫沈降など、分析計の前処理をするところを動画で示す。人間が使う道具、

例えばボルテックス、遠心機、人間の使うピペットやインキュベーターをそのまま使って作業している。通信しているため動きがごちないが、核酸抽出などのカラムワークなども、スピнкаラムを自分でピョピョっと取り、両手を使って TCA 沈殿を行なう。小さなペレットを吸い込んでしまったら大失敗だが、絶妙なスピードとアングルで微妙にティルティングさせ、水面との関係を最適化することによって絶対に失敗しない。ボルテックスはぎゅっと握るとダメだが、力覚センサというもので、リアルタイムにソフトに適切な把持力を発生させて持つことができる。また、細胞を剥離させたり、一番大きいディッシュでしたら 20cm、最小であれば 384 ウェルに精度よく細胞を均一に播種することもできる。チップの精度があまり良くないため、刺さったことをちゃんと確認してから動くなど、非常に芸が細かい。

遠心機は人間の使う道具をそのまま使う例で、リッドを開ける、バルンサーを探すといった操作の他、右手と左手に簡単なオブティカルセンサがついていて、必要であれば目で見て確認しながらローターのアングルを微調整して、タッチパネルを自分で操作する。要するに、ヒューマノイドのコンセプトというのは、機械が機械を使うということである。

このロボットは、今国内では 20 台稼働中で、もうすぐ 21 台目が大阪方面で動き出す。これらのサイトで何が行われているかということをお話する。今日は、筑波大学の 3 台のロボット、それから元神戸理研の高橋政代先生の取り組みをご紹介します。

筑波大学のロボットは、がんゲノム診断のために一生懸命働いている。ゲノムシーケンスは典型的なハイボリューム定型作業のため、当然専用ロボットで自動化されているだろうと我々は勝手に勘違いしていたが、どうもそうではないということがわかった。実際我々が汎用ロボットで自動化してみると、いろいろな問題があって自動化が難しいということがわかった。非常に確立したプロトコルのようでも、例えばライブラリ調製のようなものでもマイナーチェンジが結構起き、キットが変わることもあるため、専用ロボットを作ってしまうとすぐに陳腐化してしまう。また、診断で使うとなると、クロスコンタミネーションが許されないためシーラーやピーラーを貼るが、そういう作業はほとんど自動化されてない。こうしたところは今まで全部人が介入してきたが、ヒューマノイドが人の道具をそのまま使えば、きちんとピーリングして作業することができる。

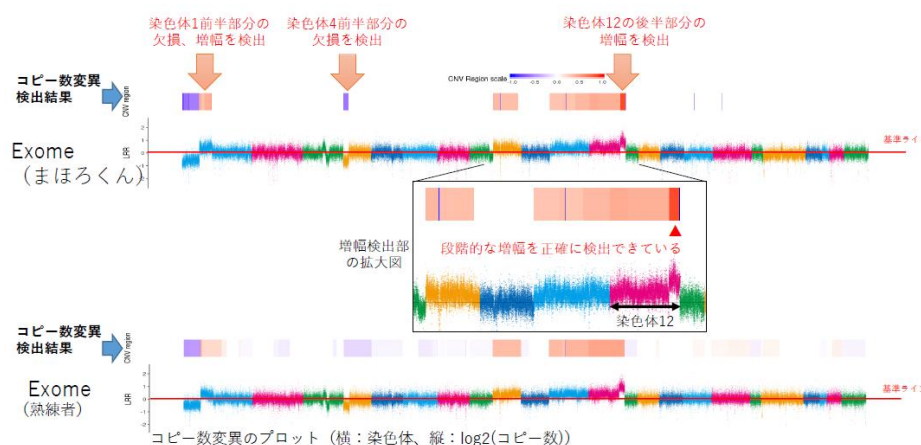
さらに驚いたことに、実際やってみるとスルーブットは分注器のようなロボットよりも高いことがわかった。それは、分注スピードがただ高くても、リザーバーのセットアップやチップの交換に XYZ ロボットは時間がかかるため、本当の意味でのスルーブットを上げるにはなかなか難しい。シーケンスキャパシティの問題や情報処理の問題が解決され、我々のロボットによって人材確保、育成の問題が解決したので、去年からがんゲノム診断のパネル検査を全エクソーム解析である Plessision-EXOME サービスに移行し、慶応大学の西原先生のグループと共同で実際の患者さんのサンプルをシーケンスしている。

皆さんが気になるところは、ロボットでやるとどのくらいのクオリティでシーケンスできるのかということだと思うが、実は最近かなり細かく評価してきた。まず有効残存リード数が、人と比べると 1.5 倍から 2 倍ぐらいの量である。比較として、遺伝子の欠損、染色体の欠損や増幅があり CAN がたくさん見られるがん患者さんの、実際の組織のシーケンスを行なった (図 2)。この 12 番染色体の後半というのは、人間はかなり熟練された方がやっても、きちんと増幅だというふうに機械的に読み取るのは難しい、境界線上のデータであるが、ロボットがやるとこのピークの高さがきちんと間違いなく増幅していると、変異コールを自動化できるクオリティでシー

ケンスすることができている。

同じサンプルで熟練者が調製したものとCNA(コピー数変異)の検出結果の比較

「まほろ」の方が正確にコピー数を検出している。特に段階的に変化している部分(12番染色体)など変異コールが難しい箇所の検出精度が上がっている。



ロボットにより、精度高くがん組織の遺伝子異常を読み取ることが出来る！

図 2

2 番目の例は、高橋政代先生の研究室で、臨床研究グレードの細胞を一手に引き受けて供給してきた、細胞培養のマエストロと言われている方である。この方が先生となって、ロボットにいろいろ熟練の技術を教えた。最初はプロトコルエディタと呼ばれる自動的に発生する動きで試してみると、マエストロからダメといきなり怒られた。よく見ると、ピペットをピュッと持ち上げたので泡が立っていた。泡たてちゃ絶対だめであると。ということで、数値パラメータを最適化したところ OK をもらったが、指導の前後で比較すると全然違う動きになっている。それから、さすがマエストロ、インキュベーターの開け閉めにもたいへんなこだわりがあり、絶対にインキュベーターは振動させていきませんとダメ出しされ、こちらも最適化した。こうやってだんだん成長していき、マエストロに弟子入りしてからだいたい 1 カ月、2018 年 10 月 23 日から網膜色素上皮細胞の分化誘導実験を始め、31 日間人非介入で分化に成功した。しかし、マエストロの臨床グレードを 100 点とすると、残念ながら出来栄は 30 点、ところがすべてのウェルが同じように 30 点ということで、分化誘導のような長期で煩雑な作業でも、ロボットは再現できるということがわかった。

次は、さらに最適化しようということで、2916 通りのパラメータ設定を考え、品質管理で用いられる手法である実験計画法を使って事前検討して、そのうち 48 条件の実験検討を行なった。その中から、臨床グレードの細胞を分化誘導する条件を見出すことに成功した。ロボットなので、再現性を検討する必要がなく実験は N=1 でよい。今我々は 3 番目のステップに移っていて、顕微鏡画像から細胞の分化状態をスコアリングし機械学習的に判断して、ベイズ最適化などをベースに新たなパラメータを発生させて、人間の経験や知識ではなく機械が自律的に最適化できるかという実験を行なった。全てのラウンドが終わって今論文準備中であるが、機械によって人間を

凌駕するパラメータを自律的に発見できるということもわかった。これは、iPS 細胞から他のいろんな組織を分化させる時に、これまでは最適化のために長くて 10 年かかることもあったが、それをスキップできるということを意味する。

ロボットの価値というのは、単に人を置き換えるだけではなく、熟練者の暗黙知を数値化し、それを機械学習で最適化できることにある。これまでのさまざまなプロトコルには、「マイルドに」とか「手早く」とか「なるべく均等に」とかいう記述しかされていなかったが、マイルドと言っても人それぞれで基準が違う。ロボットに移すことにより、どこでもいつでも誰でもそれを再現することができることができ、そこにすごく大きな価値が生まれる。

研究生産性の向上による高い付加価値を創造

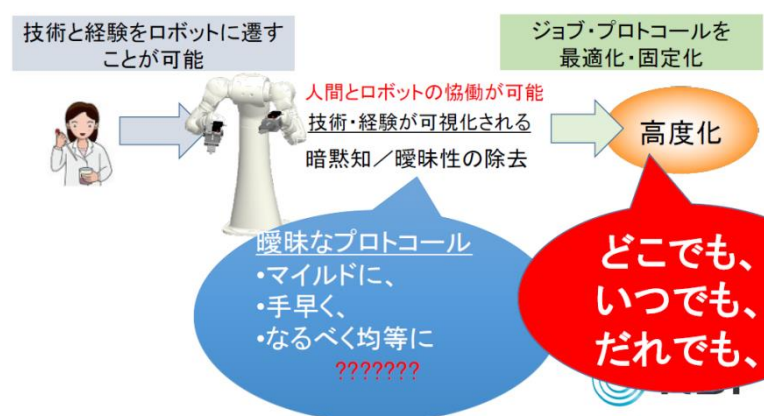


図 3

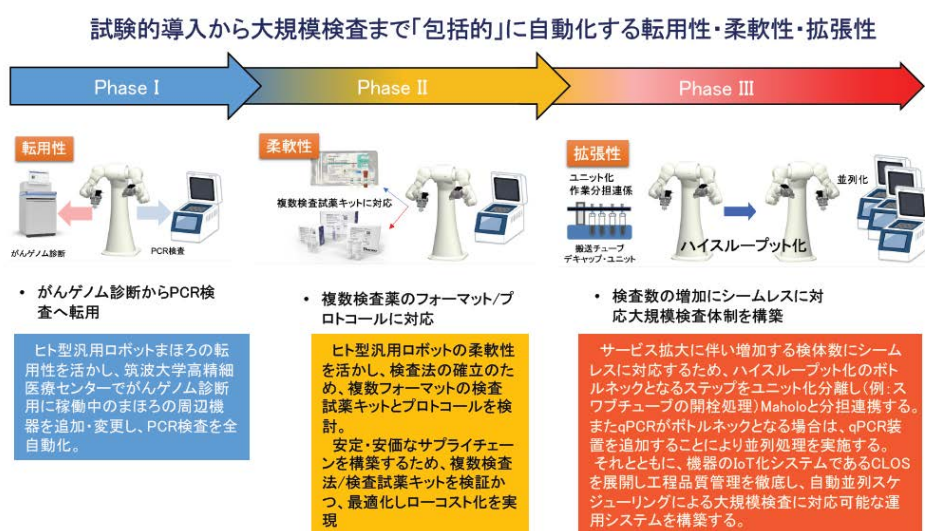
ロボットの価値はいろいろあり、一つは先ほどの例のように最適化を自動化するということにすごく大きな価値があるが、ポストコロナという文脈で行くと、リモートオペレーションという側面が注目されていると思う。それから、危険な感染源を扱う上では、バイオハザードの問題からすると無人化にすごく価値があると思う。実際、遠隔カルチャーというのは実現していて、高橋先生のラボのワンシーンだが、ご飯を食べながら、創造的なディスカッションしながら、細胞培養ができる。また、製薬企業で毎日 iPS 細胞の面倒を見なければならなかった担当者が 11 日間夏休みを取れるとか、インフルエンザで家族が倒れて看病しながらも自宅からカルチャーしたといった例もある。

それから、もう 3 年前であるが、我々はロボティッククラウドバイオロジーという提案をして、真面目に論文を東大先端研（現カナダ・ブリティッシュコロンビア大学）の谷内江先生と書いて Nature Biotechnology に送った。論文では、巨大なロボットセンターがあって、研究者・研究施設はもはや研究ファシリティを持つ必要はない、プロトコルをロボットセンターに送って、ここで実験された結果がネットワーク越しに返ってくる、それで研究が完結すると、そういう世界を真面目に論じた。エディターやレフェリーから色々コメントがあり非常に真面目なディスカッションをして、案外すんなりアクセプトされてしまった。それは今から思うと、コロナが来る前からすでに、リモート研究というのが世界的には既定路線だったのではという風に考えている。我々はいろんな取り組みを通して、世界中、日本中の人々がロボットをシェアリングしてリモート研究

ができる世界を実現するための、中長期的な研究をしていきたいと思っている。

それから、あまり今回の趣旨と合わないかもしれないが、汎用ロボットの価値のひとつに転用性というのがある。筑波大学のゲノム診断を行なっているロボットは毎日 PCR やっていることから、今回のコロナを受け、PCR を qPCR に替えてコロナの PCR 検査ができるかどうか試してみた。実際には、セットアップとしてはただ qPCR の装置を追加しただけであり、1 週間でプロトコルの実装と最適化を行なった。キットは人間がやることを前提としていてオーバースペックであるのに対し、ロボットは分注の精度が非常に高いことから、ロボットに合わせた試薬量の最適化を行なった。最適化はまだ終わっていないが現状で試薬が 1/5、最終的には 1/10 くらいにはできるだろうと予想している。この検査体制を作るのに初期投資はゼロであり、試薬メーカーも協力してくれるということで、2 つの大学の病院施設に対して、PCR 検査の自動化を当面はタダで提供しようと考えている。

PCR検査の大規模化・ローコスト化への戦略



プロトコル実装に一週間⇒試薬を1/5に、初期投資ゼロ

図 4

また、感染研究のこれからの在り様の一つとして、シームレスで包括的な自動化というのが必要だと思う。新興感染体が生まれた時には、その検査方法の確立というのがボトルネックであり、非常に危険なステップだと聞いた。なので、この時点から自動化していれば、そのまま実際の検査に移行して、小規模中規模の検査はたちどころに自動化されるだろうと考えている。

今回のコロナで、AMEDにご示唆頂きちょっと個人的にも調査してみたが、パンデミックはいろんなフェーズがあって、必ずしも大規模な機械をどかんと整備すればいいわけではない、専用ロボットを整備すればいいというものではないと思う。それから、専用ロボットを整備してしまったら、ウイルスがいなくなった後どうするんだとなる。例えば、こういうロボット、設備を1回みんなで作れば、緊急時にはロボットの半分ぐらいがPCR検査に従事し、終わったら元の仕

事に戻ると、そうなると費用対効果も感染症の PCR 検査だけで考えなくていいので、いろいろな意味でマネジメントもやりやすくなるだろうと考える。

【質疑応答】

○問 コスト的にはどうか？

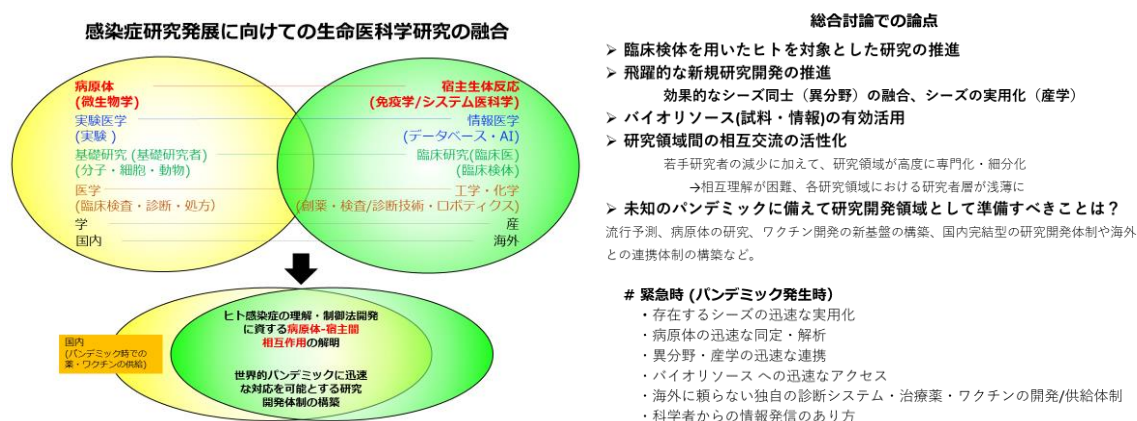
○夏目 コストというのはロボット 1 台の価格という意味だと思うが、cobas 8800 とあまり変わらないと思う。cobas はロッシュから提供されるキットでの PCR 検査しかできない一方、汎用ロボットにとっては PCR 検査は一つの選択かなという意味で、単純にコスト計算はする必要がないというのが 1 つのメリットかと思う。この辺りはまだ我々もそんなに自信をもっているわけではないので、実証研究をしながらやっていこうかと思う。

○問 実験室では単に細胞播いたりとかルーティンな作業がある。今回、我々のラボで、コロナウイルスを実際に扱わせているのはスタッフだけで、学生にはやらせていない。そうすると、学生にはそういう細胞の準備とかをやってもらっているが、そこにロボットがいればいいなと思った。

○夏目 私自身が考えているのは、そういうロボットをいろんな研究室、施設がバラバラに整備するのではなくて、一か所に集積してシェアリングする。そうすると、いろんな各研究機関の初期投資というものが不要。さらに、一か所で自動化するとノウハウが集積するので、もし日本版 CDC のようなものができれば、そういう自動化の拠点ができればいいのかなと考える。

3-1-2 総合討論

○立川 今回、一つはヒトを対象とした研究開発、もう一つは新たな研究開発の推進というように考えていた。融合を考えたときにどういうものがあるのか、それぞれこっち側チームというわけではなくて、対するものとしてどういうものがあるかというのを考えた。



それぞれの分野自体にきっちりとした基礎があることが大前提で、それを融合していくことで今回のようなコロナのようなものに対応ができるような科学技術ということになるのではないかと思います。一つはヒトの感染症の理解ということで、病原体－宿主間の相互作用の解明においてヒトの研究を推進するのは大事じゃないかということ。もう一つは、迅速に対応できるような体制を平時から取るというところで今日はいろいろなお話をいただいた。

「臨床検体を用いたヒトを対象とした研究の推進」ということを掲げているが、宿主の生体反応ということで、免疫学、システム医科学という分野がある。今日は **Reverse translation**という言葉を熊ノ郷先生と山下先生お二人からいただいたが、臨床的知見から基礎に戻っていくということが非常に大事だと。でも、そのためにはヒトのサンプルを使った研究が大事だということが一つ論点としてあった。日本では検体の使いやすさというところになかなかハードルがあると実際やっている自分も感じる。一つは臨床の先生方に大変忙しい中に同意取得とか検体採取をお願いすることになる。そういうところをどういうふうに協力いただける体制をつくるかということ。どういう解決策があるか、お聞きできたらと思う。

また熊ノ郷先生から **Physician scientist** というお話もあった。こちらは研究マインドを持った臨床のお医者さんたちがいることがこういう研究の推進に大事ではないかと考える。先生方から、このあたりで何か進めていくべきこととか解決する方法などにご意見等あったらいただけたらと思う。

ヒト検体を用いた研究と Physician scientist

○ヒトの材料を使った研究というのはファンディングエージェンシーがそういう方向に持っていないと進まないと思う。アメリカ NIH でも 7 年ぐらい前から、とにかくヒトの材料を使った研究をするようにリードしてきている。そうすると、そこにお金があるので、皆さんそこに向かっていく。そういうシステムにしていかなないとなかなかヒトの研究に行かないというのが一つ。Physician scientist が少な過ぎて、今回のコロナの流行でも、我々はいろいろな病院に

検体をもらうことをお願いしたが、現場のお医者さんは治療だけでも大変で、それプラス検体を取って、さらに検体を送ってもらってというのはなかなかできていない。実際に研究をしながら臨床を診ておられる先生ってアメリカには幾らでもいるが、そういうシステムを確立しない限りはかなり難しいと思う。

あともう一点は IRB (Institutional Review Board)、倫理の問題。欧米は 2009 年のインフルエンザのパンデミックのときから、いつでも臨床研究ができるような体制をつくっていた。例えばアメリカはオープン IRB と言って、どんなことが起きてもすぐ臨床研究ができるようになっていて、日本は倫理のシステムのことを皆さん十分に理解していない場合があって、医科研は武藤先生がおられるので迅速審査で 3 日ぐらいで許可が出ているが、病院によっては 1 か月以上かかっているところがある。その倫理の審査をいかに迅速でやってもらう体制を常につくっているかと、あと臨床研究をするためのコンソーシアムがヨーロッパ全体でできている。だから、病気が出たら、その後どういうふうに展開していくかというのもあらかじめ決まっているので論文出てくるのがすごく早い。システムづくりからやらないといけないのではないかなと思う。

- 1980 年代にエイズがアメリカでパンデミック化しかけたときに、カリフォルニアで、NIH がそれぞれの大きな大学にウイルスのラボを設置させた。二、三十あって、私はその一つでやっていた。それぞれの大学にお金に来て、ラボを設置して、それぞれテクニシャンを雇って、その後コンテストがあった。どれぐらいの確率でウイルスを分離するかとか、そういうクオリティのチェックがある。それが具体的には臨床の材料として、その後論文が書ける。

今回私も病院の人間といろいろ話したが、なかなか検体をくれない。というのはお医者さんは挿管まではやるが、その後は看護師さんに任せるといことで協力的ではない。一方、アメリカにいる頃、解剖室に入れたし、そういう情報がどんどん入ってくる。だから、臨床のサンプルの取りやすさが全然違う。そういう意味でも今回はなかなか苦労している。

- 実は 2 月の初めに組換え DNA のレベルとして、このウイルスのプラスミド大腸菌に入れるだけで全てが文科大臣の承認を得なければいけないと。そうすると、完全にこれが遅れた。厚生労働はちゃんとレベルを下げて、もう一般に市中にあるウイルスだから、そんなに高くある必要はないということでよかったと思う。だから、そこにすごいギャップがあり、もちろん、最初のそういう対策はわかるが、あそこで方針決定を変えればいいのに、ウイルス学会で要望を出しているはずであるが、1 回決めたこと変えるのがなかなか難しい。

- 海外は機関承認なので、リバーシジェネティクスといった組み換え実験の承認も大学の中の委員会でオーケーである。

- AMED の中でも、いわゆる例えばがんであるとか感染症であるとか臨床研究をやっているところとうまく連携できていないのが研究拠点事業と CREST 事業。CREST はすごくいい事業だけれども、ちょっと基礎的過ぎて、AMED は出口に向かえと言われるところとちょっとギャップがある。拠点は橋渡し研究拠点というのが文科省で、臨床中核病院というのが厚労省であるが、本来は大学とか大きな国立病院の機能を上げるための研究だったので、そこが必ずしもほかのファンディングとまだつながっていない。そこにはほとんどの大きな大学病院と大きな国立病院が入っているの、こういうときには例えばまず研究面のほうに検体を流したり、あるいは IRB の仕組みどうするんだというシステムづくりをしていくのがいいのではないかなと思

う。この病気にみんなで立ち向かわなければいけないというのは一緒だと思うし、そこがうまく機能していない。少なくとも橋渡し拠点とか中核拠点というのは日本の大きな病院の連合体なので、そういうのは利用すべきなのではないかという気がする。

- IRB に関しては、こういうものが起こったときに各大学が一生懸命書き始めるのではなくて、中央化して、誰かが書いてくれば、それぞれの施設では全部そこに従って書けばいいというふうにしていだかないと全然進まない。
- ゲノムのことで、例えば AMED は中央 IRB のことをすごい努力してきたけれども、それで今東北メガバンクに基本的にはシステムはあると思っているが、それでもかなり大変でスムーズに行っていない。
- 立川 今は 1 つの研究課題の中でも各施設での倫理審査が必要であるが、少なくとも同一研究課題については研究代表機関での一括審査にならないか。多分そういう動きにはなっていると思うが、少なくともその煩雑さが一つの大きなネックかなと思う部分がある。あと Physician scientist、お医者さんの研究者を考えたときに、臨床側の先生方から今の医学教育というか、そういうところでもっとエンカレッジしていただくのは何かあるか。
- 永井 これは長い間の問題で、確かに減ってきている。我々が若い頃、ちょうどモレキュラー・バイオロジーの勃興期でもあったということで、臨床医のおそらく数十%の人はクローニングしたりとか DNA を解析していたと思うが、おそらく今は数%もいないのではないかな。要するに、ライフサイエンス全体が大変複雑になったわけで、ちょっと一つの要素を調べたぐらいでは研究としては成立しない。そこにデータサイエンスの時代が来て、それで臨床現場も非常に負荷が大きくなった。そうすると、よほど支援するシステムがないとやっていられないし、やってもあまり評価されないと。つまり、これはテーマの選び方自体だけではなくて、もうメディカルサイエンス、ライフサイエンスが極めてビッグサイエンス化したということだと思う。そうであれば、それなりの新しいやり方を考えないといけない。やりたい人は幾らでもいるが、少しそういう要素還元的な研究離れというのは起こっていると思う。一つは、Physician scientist を支援するシステム、倫理にしても、サンプル収集にしてもそう。もう一つは Ph.D. の方がもっとメディカルサイエンスに入ってきてもいいのではないかな。医学研究が医学部中心に行われている時代ではもうないだろうと思う。そういう意味でこれからの日本のメディカルサイエンス、ライフサイエンスをどうするかというのは国を挙げて考えていいのではないかな。日本は特にメディカルなことは医学部でという傾向が強過ぎたと思う。
- 少なくとも東大で見ていると、圧倒的に研究をしたがっている診療科の先生は多いと思う。
- Physician scientist をつくっていく一つの方策に、NIH の K Awards というのがある。それは Physician scientist がアプライするアワードで、そういうのがあれば、興味のある人はそれで興味を持って、うまくいけば、またどんどんやるだろう。
- Physician scientist というところで、今コロナ禍で、いわゆる感染症の専門の医師の育成というのはとても重要だと思っている。今日本を見ていると、いわゆる耐性菌であるか、院内感染ということに関するエキスパートはいるが、例えば岩本先生のように、いわゆる HIV と病気という視点で臨床と研究をされている Physician scientist を育てるのはとても重要で、そういう方がいると、こういうときもその方が中心となって検体とか、そういうことも含めてやっていただける。ぜひいわゆる病原体、そして病気、それらを見る、そして研究する Physician scientist をつくるプログラムを立ち上げるいい機会だなと思う。

それから私なりに考えた中長期的なことを簡単にまとめてみた。今一番欠けていると思うのは、司令塔と、それからウイルス学研究、感染症研究の継続性だと感じている。緊急時にどうやってワクチン開発するか、どうやって **Anti-Viral Drug** 作るんだと言っている、実際日本はかなり遅れている。政府としてはお金を入れているとは言いが、では誰が司令塔になって日本のワクチン・治療薬開発戦略を進めているのかというのが見えてこない。そのリーダーの下で必要な研究者、技術者、そしてまた企業、こういうものを集結して進めていくというのが大事だと思う。

私たちがワクチンもやっているが、今世界中で開発しているワクチンは第一世代のワクチンで、とにかく少し安全で、何らかの防御効果があればいいというものを開発しているが、やはり **COVID-19** を考えたときには、本当に **SARS-CoV-2** だけで起きている肺炎と、重複感染、混合感染で起きている肺炎、そういうものも含めたワクチン開発、治療薬開発、こういうところはまだまだあまり手が入っていないと思うので、そういうところこそ、違うバックグラウンドを持った方がリーダーの下に進めると、そういうようなことができるコンソーシアムづくり、これは平常時につくっておかないと駄目で、そういう意味では今日いろいろな先生方がおっしゃっていた病原体、ヒト免疫プロファイリングであるとか異分野融合による病原体の各論、それから共通性の研究、そして **Physician scientist**、**Ph.D.**含めた人材育成、**AI-Wet** の融合とか、これは平常時に進めておかないと、緊急時に、さあやりましょうといってもできない。

日本の現状を考えると、ウイルス感染症に企業が参画してくるというのはなかなか難しい状況なので、ここは大学が中心になって進めるような体制をつくっていく。そして、緊急時には産官学が集まって、強烈なリーダーシップの下に進めていく。そういう研究体制、コンソーシアムをきちんとつくっておいて、継続性が重要だと思う。平時からきちんと日本の感染症研究をサポートしていく体制がないと、いつも日本は何か起きたときには、そのときはぱっとお金が出るけれども、5年後にはそれがもう半分以下になっている、3分の1になっているということでは緊急時に対応できるような基盤がなかなかできないので、ぜひその点をこういう機会を通して構築できるようにみんなで努力するいい機会だと思う。

異分野連携

○データサイエンスということについて、私は数学科の出身で統計学をやっている、今バイオインフォマティクスをやっているが、日本で統計学といったら大体数学科にあったり、理論重視、数学重視の世界である。これがアメリカとか海外とかとの大きな違いで、アメリカはバイオスタットのデパートメントがあって、それが医学部なりの臨床研究をサポートするという体制がある。私自身、大学院の兼担はコンピューター科学専攻で、コンピューター科学専攻の学生が生もののデータに興味を持つかというとなかなか難しい。でも、定期的に私のところには、医学部の学生がデータサイエンス学びたいという話もある。日本の多くのバイオインフォマティクスをやっている方々はバイオのことをやっていてメディカルのことをやっていない方が多くて、ただ大学院の兼担を強制的にさせるとかということを考えてもいいのかなという気もしている。そういう形でバイオインフォマティクスなり、情報学をやっている、ゲノムとかやっている方々のメディカルへのコミットメントを促進するような動きが今後必要ではないかと思う。

○大学の中で医工連携関係をやっているが、実は診療科の先生方もやりたい。お忙しいのが一つ

と、もう一つは双方に壁があるところがある。今 Zoom で会議をやっているとすごい距離が近くなる。だから場が必要で、そこからすぐいろいろな話が出てくるということもあるので、それはいろいろな仕組みをつくと多分できる。感染症のことは、これも大きな仕組みと、あと具体的な、ウイルスによって癖があったりするので、そのつくり込みというのは、大きな枠組みを先につくってしまったほうがみんな動けるのではないかという気がする。

○立川 どのレベルの融合でもいいのだが、問題は出会いの場が少ないことではないか。ウイルス学の分野には、医学部以外の、工学部や理学部や農学部など様々な分野からの学生が参入してくる。それぞれの出身分野の背景はあるけれども、必ずしもウイルス学をきちんと学べる場所がない。そこは大学院に入ってやるのでもいいのかもしれないが、情報系の方もいれば、実験系の方もいて、言葉遣いも違うし、背景も違う。今はサイエンスがあまりにも細分化、高度化されているため、専門外の研究をきちんと理解することがなかなか困難となっているが、これからの若い世代の研究者は、それが求められる。自らの専門背景を持ちながら、異分野についても理解できる素養を持つために、何かしらの場を提供するというのは大事だろうと考える。臨床と基礎でもいいし、実験科学と情報科学でもいいし、何か月間か異なる分野のラボで学ぶ機会（国内留学）など、異分野のラボ間を学生が気軽に行き来できるような仕組みがあるといいのではないか。個人的な共同研究などをベースとした繋がりはあると思うが、学生が自由に行き先を選ぶことは難しいし、地方であれば経費も必要となる。そういう枠組みをつくるのが可能かどうか。

○永井 そこへ行ってしまうのは、みんな忙しくて実際はなかなか難しいと思う。今注目されているのは、各地の大学でやっているオンライン教育。あれをどんどん整備して、初級編から中級編、上級編、試問もつけて、絵もつけて。そうすると、いわゆるダブルメジャーだとか、いろいろな専門外のこと、そもそも学部も要らなくなるのではないか。いろいろなコースを取って、それで評価するような。言葉が分からないというのは工夫次第だと思う。テストなのかチューター制なのか。そうすると、どこの学部に入っていようと関係なくて、かなり横断的なキャリア形成も可能になると思う。

○医者には医者で自分の患者さんをいかによくするために、例えばほかの研究者と共同研究をしていくことが大事なんだというような場づくりとか、相互理解をやらなければいけないと思うし、そのあたり、基本的に今本当にコンピューターが速くなって情報がよくなったら、データサイエンティストが非常に大事だと思う。基本的には M.D. と Ph.D. がもっと混ざらなければいけないということだと思う。それをリモートか何かで同じように、特に若い人には両方教えていくことがとても大事である。特にボストンとかパロアルトとか見ると、ブロード研究所とかコッホ研究所とか、スタンフォードでもそうだけれども、人を混ぜるような、建物の構造から、飯食うところはどうしても人と会わなければいけないところだとか、何か工夫してあって、日本はそういうのをすぐ造るのは無理だけれども、そこをさっきの Zoom 会議みたいなので代替していくとか、そういうのも増やすといいのかもしれない。

○十数年前に東大に移ったきっかけはナノバイオ研究拠点というところがきっかけであった。それはいわゆる工学部と医学部と、薬学部とか理学部も少し入っていて、共通の設備も整えてくれていた。それで、実際いろいろな分野の人の話が聞ける状況がシステムとしてあった。非常に風通しがよくて、それがすごくよかったと思う。そこから医学部の先生と、当時病院に行つて、そこから臨床研究がうまく進まないとか、なかなか申請が下りないとかいろいろあった。

そういう壁はもちろんあるけれども、そのきっかけの場を、そういうものがつくられることが、学生も全員そういうところに参加してやっていたので、学生の教育という意味でも体で覚えるような感じで、割とそういうのが当たり前みたいな感じになっていった。最近それがちょっとまた減っていて、またなくなっているのかなというのが印象なので、何かシステムを築いていただければうれしい。個人的にやるというのはなかなか大変だと思う。

○大学で担当していて分かるのが、動物関係もしっかりしておかないといけない。感染症の研究は動物もすごく重要なので、動物をきっちり扱える方というのがローカルには取り合いになっている。実際に例えば我々で言うと研究棟があって、そこで何かをするというときに、獣医さんに管理してもらおうと思ったらいらない。そういう要素のところをきっちり整理するのはすごく大事なかなと思う。あとは数理の話は、特に担当して分かるが、お医者さん、診療科の方の中に明確に好きな人がいる。だから、もっと大々的にやればいいのにといいところもあって、そういう意味では仕組みづくりから議論が始まるということはあると思う。

○立川 その母体としてウイルス、感染症に対するきちんとしたコンソーシアムみたいな形づくりをしておいて、緊急時にはそのウイルスに対応していくというような体制を平時に一きちんと中長期的な観点で継続的なシステムの構築をぜひお願いするような提言という方向を考えてみたいと思う。

個人的に、今回の新型コロナ感染拡大での対応を見ていて、科学者からの発信はどうあるべきかということを考えている。科学者からの、科学的に正しい情報が、正しい評価の下に一般の方に届くようにするには、どういう方がどういう立場で発信するのが一番いいのだろうか、と考える。そういう意味ではそういうシステム（組織）からの発信というのは一つ国民の皆様にも信頼してもらえるものになるのかなと思う。

3-2 公衆衛生学、疫学、医療経済学、保健医療政策学など保健・医療と社会・情報科学の連携・融合研究

3-2-1 話題提供

第一部 今回の新型コロナウイルス流行での経験を中心に現場の課題と分析

①国の感染症危機管理体制と緊急時における医療資源の確保、救急医療

新型コロナウイルス感染症に対する神奈川県戦略

阿南英明（藤沢市民病院）

横浜に白色をしている黒船が来たことで、我々は大変な衝撃を受けて、地元の医療機関に相当に大きな負荷をかける事案が発生した。港がある横浜市、神奈川県、国それぞれの権限との責任の範囲が混乱しこれには非常に厄介な問題であり様々な障壁があった。2つの法律が絡んだことも混乱の一つであった。船内の対応は検疫法で始まっているが、上陸させて患者さんを入院させると感染症法に移っていく。ここのやり取り、解釈は煩雑であった。そもそも検疫開始時点で、この船は3,700人も乗っていた。3,700人規模の人たちを検疫するということは従来想定されていなかったであろう。

また、この後市中に広がる大規模感染症、さらには生物テロの可能性も含めた事態に対応する時に、現場で対応する組織というものが存在していなかった。従来は自然災害に対応するDMAT（災害派遣医療チーム）を使うしかないと考え、神奈川県ではこれは「災害が発生した」と認定をして船の中の活動、さらには搬送調整をしたのである。

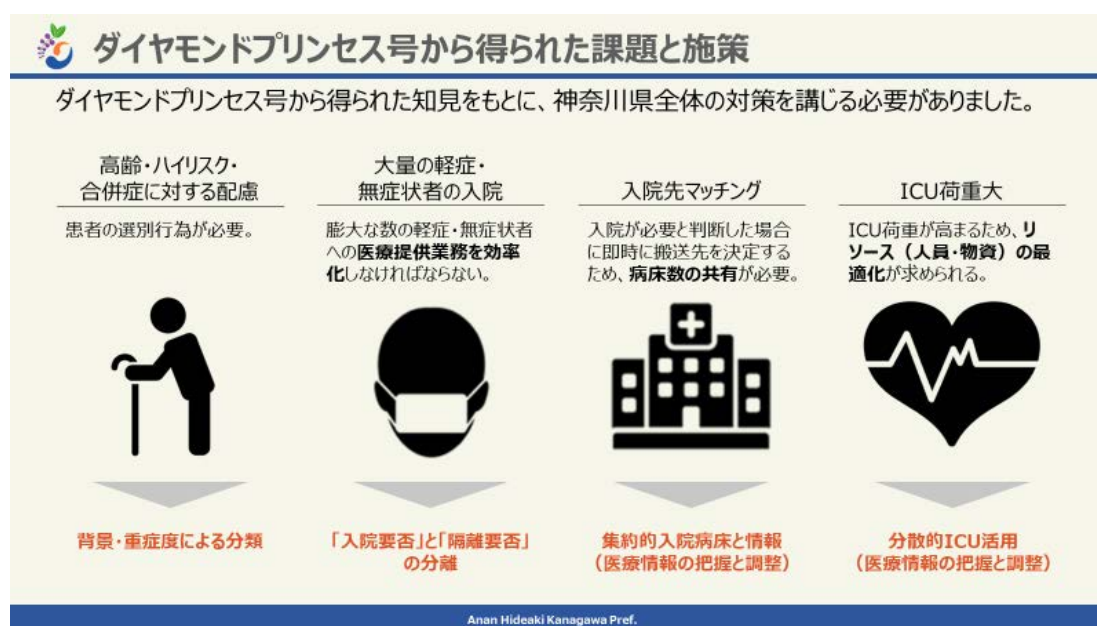


図 1

やってみると、感染症対応は他の災害対応に比べて様々に勝手が違い非常に重いものであった。

防護具を装着して出入りが制限されるということで、通常診療に比べると2から4倍の人的にも物質的にも負荷がかかってくる。結果的に他の通常の医療にも負荷がかかり、何らかの制限を加えなければいけないことになる。特に重症コロナ患者診療をするICUなどは非常に手間がかかり、10床ベッドがあっても3とか4床入れるまでが限界で、あとは空けておかざるを得ない。そうしないと、とても人が回らない。このようなことで、船の経験から我々は4つの教訓を得ることができたと思っている（図1）。

1つは、船の中は非常に高齢者の方が多かった。高齢者を守っていかないと、ここに感染が広がっていくと大変になってくる。コロナウイルス感染でない人も心筋梗塞など様々な病気が発生して、船の中でどんどん具合が悪くなった。高齢者あるいは基礎疾患を持っている方々の対策は特別に考えていかないといけないのである。

次に、入院に関しては、今問題になっているように軽症の方、無症状の方が大勢いる。こうした人を隔離する必要があったが、隔離することと医療が必要だということは異なっている。当時は軽症・無症状者全員を感染症指定病床に入院させたけれども、医療は全く必要がなかった。しかし、感染拡大防止に隔離は必要であったのだろう。隔離と医療提供ということは、時には軽症者に関しては分ける必要がある。

それから、どの患者さんをどこに入院させるか、入院のマッチングは、大変な作業で769人を全国16都府県の医療機関で収容したが、非常に負荷が大きかった。

このような経験を経て、第2波と呼称してよいか分からないが、3月4月感染が社会に浸透してきた。神奈川県としては3つの機能集約と役割分担をしようと決めた。

重症患者を一施設に集中しない様に、県内の多くのICU保有施設で分担する方針を決め、こうした施設を高度医療機関として認定した。一方、中等症の患者は大部屋でいいからどんどん入院できる体制が必要であった。このような大規模な収容施設を複数作っていかないといけない。これを重点医療機関、あるいは重点医療機関協力病院として指定した。そして、軽症、無症状者は病院に入院させず自宅や療養施設に留める。このようにして分けていくことにした。

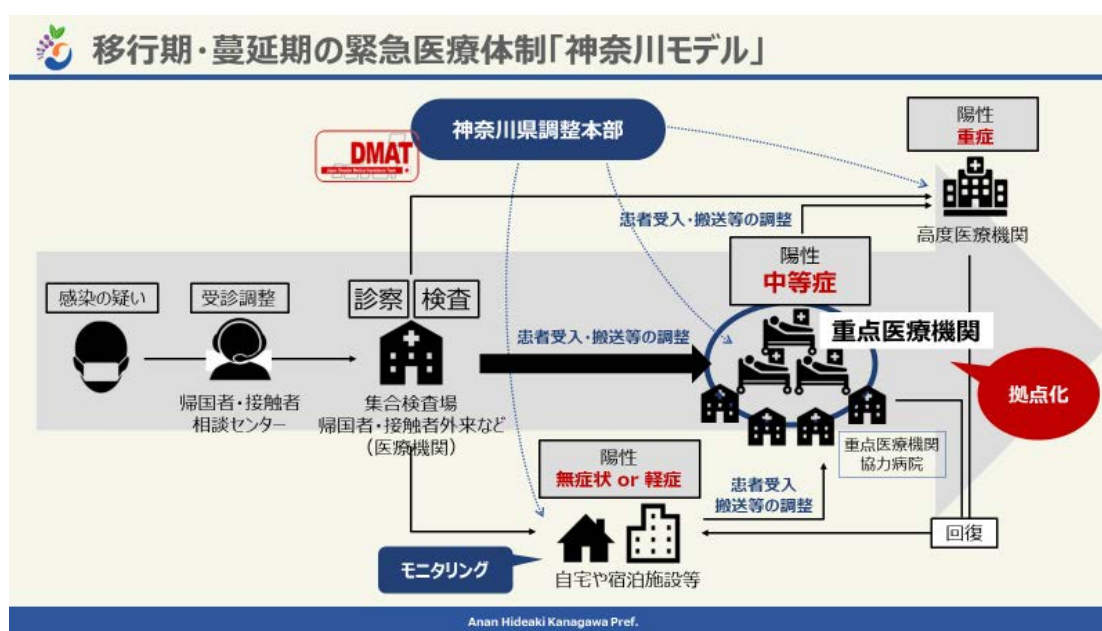


図 2

図2のように、左から右に流れて、真ん中に大きな本流を作ることが重要で、重点医療機関に向けてスタックさせない仕組みを構築した。重点医療機関のように大きな受皿と搬送の仕組みを明確にして、流れるようにする。その中の一部分は重症に行くし、軽症の人たちは後からでもいいから分散させるようにすればよい。こういう考え方に基づいてフローを作った。

これを支えるためのICTを活用した情報共有基盤は非常に重要であった。例えば病床はどこにどれだけ空いているのかといった医療情報、搬送はどういうふうに動くのか、物資はどうなのか、ということを見える化し、双方向でこの情報を共有できる仕組みを神奈川県は構築した(図3)。これはのちに国提供されG-MISというシステムとして全国で活用されるようになった。必ずしも1つのシステムでやっている訳ではなく、病床管理に非常に使いやすいキントーンなど様々なシステムを稼働させている。情報はリアルタイムで分かなければ何の意味もないので、患者がスタックすることがないように情報が活用されている。

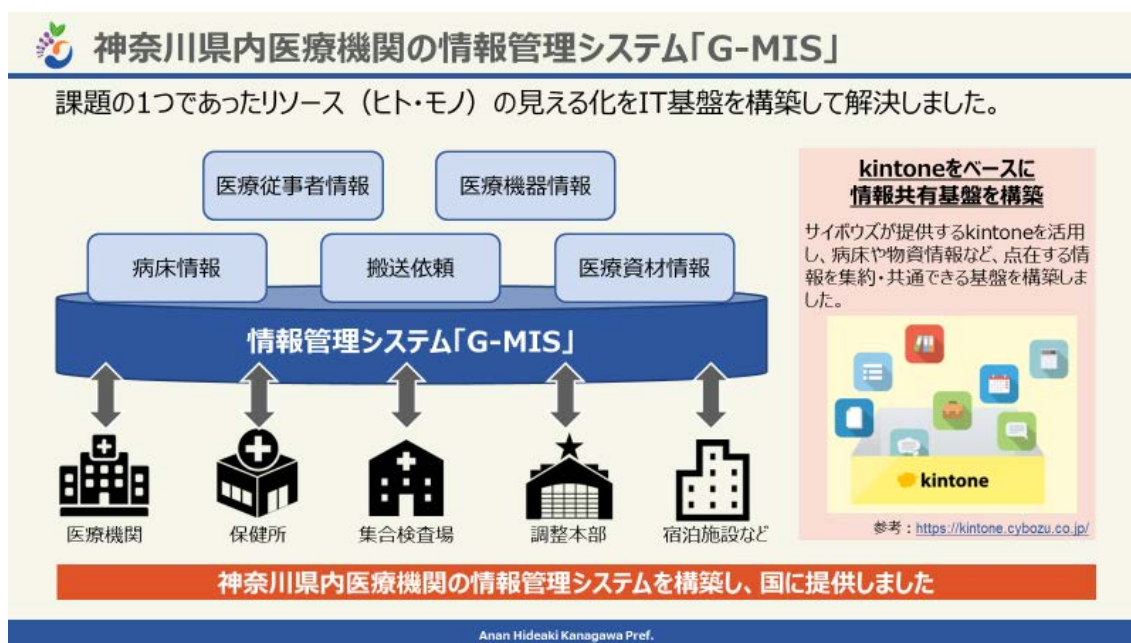


図 3

また、クラスターを作らせない、できてしまったら早くに潰すということが重要である。医療の立場からは医療機関を守らなければいけない。また、高齢者は弱者として徹底的に守っていかなければならない。そこで、医療機関あるいは社会福祉施設をターゲットとして、早期に介入し、早期にクラスターをチェックして潰しにかかる、この仕組みをC-CAT（コロナクラスターアタックチーム）という形で構築した(図4)。本来こうしたクラスター対応は保健所の業務だが、保健所は感染流行で手一杯で大変である。地方分権でどんどん保健所設置市を作って個々の保健所は人的にも財政的にも非常に弱体化している。この問題がコロナ対応で表出したために、何か補完しなければいけない。そこでC-CATというチームを県庁内に設置して、調査や感染対策指導、多数の検体採取も支援できるようにしたのである。物資支援も重要で、社会福祉施設などは物資がないので、必要だったら当日に届ける。こういう形で何とかクラスターを潰していきたい。

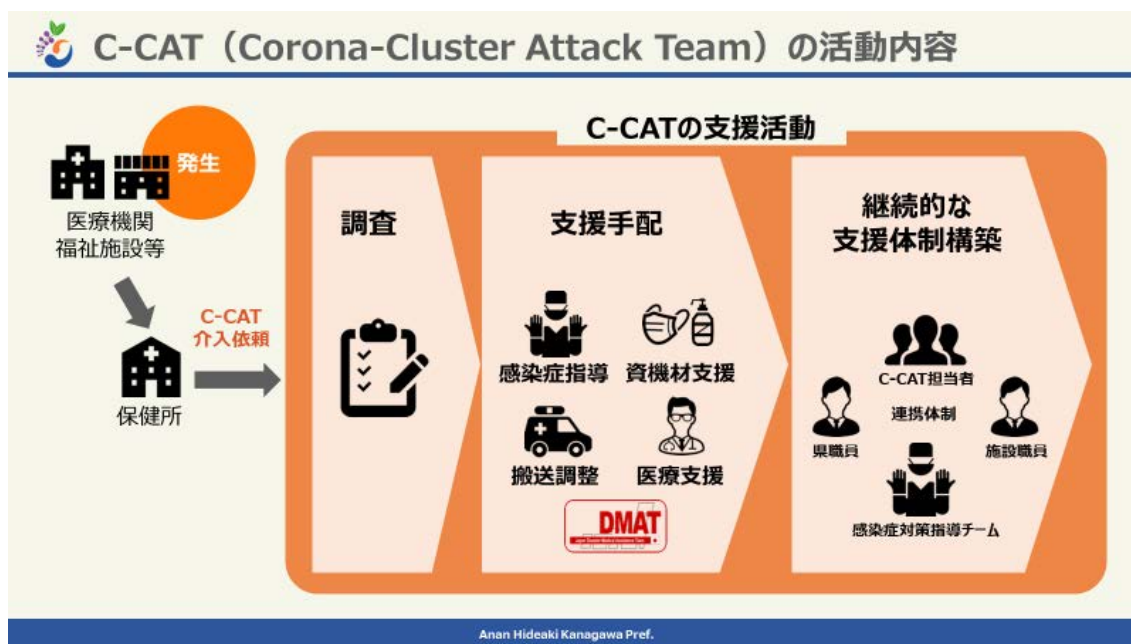


図 4

現在、神奈川県では「神奈川モデル」と称して、通常の患者さんを以外に、周産期、小児、精神、透析などの患者さんにも対応できるように各種の仕組みを構築してある。

我々は新型コロナウイルス感染症以外にも様々な医療をやっており、これは止めてはまずい。例えば、がんの治療は絶対止めてはいけない。頭の体操として、「コロナの治療に一切介入しない、その分ほかの医療を徹底的にやる」「コロナ対応に全力を注いで他の疾患対応を抑制しまくる」といったことを考えてみた。結果的に大勢の人が助かるのはどちらなのか？という視点で一度考えて最適化した仕組みを作っていくといけない。コロナは無数にある必要な医療対象の一部に過ぎない。ここにどれだけの資源を投入して対応していくのがよいのか。ウィズコロナ社会の中で、私たちは様々なバランスを取りながら社会経済活動を進めなくてはならない。医療に関して、通常医療とコロナの医療をどういうふうにしてバランスを取っていくのかである。

一方、社会経済活動が再開されて覚悟しなければいけないのは、どうしてもコロナウイルスが社会に浸透していくことである。これは現実になっている。これは受け止めるしかない。私たちはどこに守るべきラインを設けるのか、優先度をどこにつけるのか、これをしっかりと持って、守るラインを死守する必要がある。

神奈川県・国が出した推計モデルでは、次の流行では1,100 ぐらいの病床が必要になるとされているが、現状ではこの推計とずれている。我々は社会に対してブレーキをかける神奈川アラートを発出したが、入院患者はあまり増えていない。推計モデル通りにならなくて、どのように判断するのかということを考えている。

今我々を悩ましているのは、疑似症である。骨折で来る人でもがんの検診で来る人もウイルスを持っている可能性がある。救急医療は心筋梗塞だ、脳卒中だと緊急対応するが、全ての患者はコロナウイルスを持っている可能性がある。リアルタイムにイエス、ノーと分かる検査手法はないので疑似症として管理せざるを得ないことになる。検査結果が出るまで、あるいは検査をしたとしても偽陰性がある以上、疑わしいままでも無罪放免することはできない。これは医療機関に

とって非常に大きな負荷になっている。

最後に、検査にかかわる歪みの修正に関して述べる。通常は医療機関を受診した患者を診察した結果検査の必要性を判断し、基本検査で検査を実施、その結果の判断を病院が行うものである。一部民間検査会社に検査を外注するものもあるが、基本は症状のある患者の診療が医療機関で完結しているはずである。ところがこの新型コロナウイルス感染症の診断過程がそうになってないところに違和感がある。病院で PCR 等の検査ができないために保健所に検体検査を依頼して陽性陰性の結果の適正性に関して医学的判断もされず診断に使っている。さらに医療機関が検査必要性を判断することなく、保健所から検体採取の依頼をされることもある。このゆがみを解消することが急務である。今我々は神奈川県内の急性期医療機関、特に神奈川モデル認定医療機関には基本的に PCR などの核酸増幅法検査機器の設置を進めている。その分守るべきラインとして弱者施設のクラスター対応に保健所は専念してもらうように役割分担を進めている。患者は必要であれば医療機関を受診し診断治療を完結するという通常医療基盤を作って、ウイルスが社会全体の浸透にも日常医療の仕組みで対処できる仕組みを構築していきたいと考えている。

COVID19 最前線から得られたこと

藤谷茂樹（聖マリアンナ医科大学）

臨床の側面から実際の病院でどのような問題が起きているかについて概説する。

神奈川県における COVID-19 の重症患者の推移は、web データベースである kintone によって私たちの手元に毎日アップデートされた入院患者データとして届けられる。聖マリアンナ医科大学では、重症 COVID-19 用のベッドを 15 床作って常に 15 名の重症患者を受け入れられる体制となっている。それ以外にも 70 名程度の COVID-19 患者を受け入れられる体制を構築した。一方で、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院は院内クラスターに遭ってしまうという不幸な経験があった。実際に 2 月 11 日から 6 月 30 日までに重症患者 49 名を 1 か所の病院に集めて診たことになる。その間、疑似症患者が 141 名となり、重症＋疑似症との戦いで今も重症患者と疑似症患者が相まって入院している。それに加えて一般の救急医療も行っているという現状である。その結果、4 月、5 月で 10 億円の赤字になり、6 月を入れると相当な赤字額になるが、公立病院でないため国や公的機関からの補助はない【発表日現在】。国が主に公立病院に予算を充てるという中で、重症患者を診る＝病院が赤字経営になるという状況で、今後いかに重症＋疑似症ベッドを確保していくかということが重要になってくる。

まず、COVID-19 パンデミック対応で我々が取った具体的な流れを説明したい。COVID-19 がダイヤモンドプリンセスで発症したということで、即座に院内災害対策本部を立ち上げ、6 月末まで毎日災害対策本部の定例会議を開催した。のべ 5,160 名が参加することになり、COVID-19 対策に病院をあげて取り組むためには、災害対策本部の設置は必要ではないかと思われる。COVID-19 対策では、院内で多くの部署を動かすことになるが、災害対策本部の中で比較的重要な点は、神奈川県の災害対策本部と川崎市の医療調整本部との連携である。それゆえ、ここに人材を派遣した。行政と一体になった活動を行わないと、病院自体がよからぬ方向に動いてしまうこともあり、今回は神奈川モデルというものに則って動くことになったが、情報共有が非常に重要だということが改めて分かった。

COVID-19 の病棟だけの運営だけではなく、院内全体で情報を共有しないと病院がパニックになるということで、院内の LINE システム、Google drive group を使用しての情報共有、院内の医療機器の在庫、防護具の在庫の管理、職員のストレスに関するアンケート調査、あと無線を使用して、できるだけ患者の曝露する量を減らす取組を行ってきた。院内情報の共有は、医療用の LINE を使って議事録の周知などを行ってきた。迅速に対応ができるゾーニングというのは、我々の中で今一番重要な問題になっている。どれだけ COVID-19 患者が来るか分からない状況で、空床のベッドをどれだけ確保するか、増加してきた時にどのようにゾーニングを拡大していくか、減少した時にどのように縮小していくかということで、疑似症患者が多くなってきている中で、診療報酬がうまく反映されてない状況になっている。ECMO で 3 倍の診療報酬が新たに追加されたが、このような患者が常に入院する訳ではないので、ベッドを空床で確保していることで、厳しい経営状況に陥っていることは理解していただければと思う（図 1）。



図 1

医療機器とサプライの状況に関しても、4月27日が最大の入院患者数だったが、その時にECMOの台数が枯渇していた。防護具やN95マスクなどの医療装具もなくなってくる状況で、院内でどのように確保していくかということを災害対策本部で毎日話し合った。具体的に病院の中でどのような人員配置をしていくか考える必要があり、特にCOVID-19重症患者病棟ECMO装着患者には4倍、5倍の人員が必要になる。重症患者も含めて90名のCOVID-19患者を今まで診ている状況で、集中治療医とか救急医だけでは人材不足になっている。その中で、ある程度集中治療的なことができる医師、看護師、あと集中治療認定看護師、そういった人たちを集めてチームを結成した。このように災害モードに対応できる人員も常に準備をしておかないと、急にCOVID-19患者が来たから人員配置をするといったようなことはできない。

実際に川崎市内ではある程度神奈川モデルを実証することができたが、川崎北部と南部で2病院の高度医療機関に重点医療機関から重症患者を送ってもらうようなフローになっている(図2)。川崎市内で重点医療機関を200床の確保をすることを緊急事態宣言が明けるまで行っていた。このモデルは比較的うまくいったと思っている。

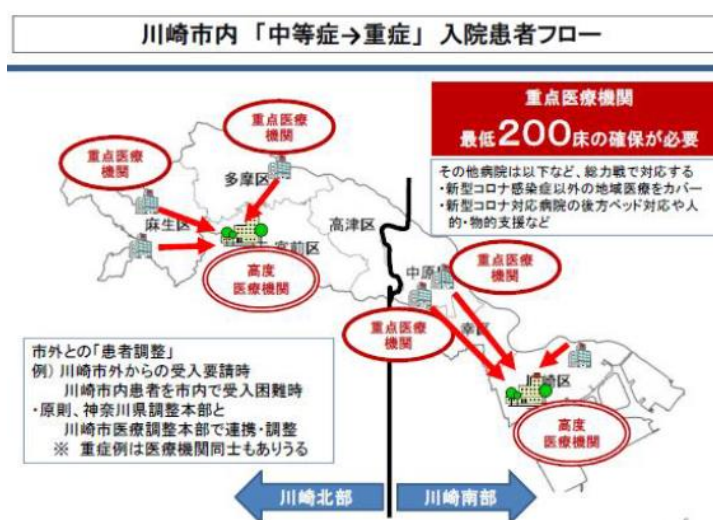


図 2

職員がストレスに遭うとすれば、実際に患者を診る立場として恐怖である。感染したら自分の家族も病気になるかもしれない、子供がいれば子供が差別される、そういうストレスを職員から吸い上げるために、PTSD 用のアンケートを行い精神科の介入も行った。また、どうしても家族が面会できない、患者もずっと家族に会うことができないので、集中治療後症候群（PICS）のメンタル部分のサポートをするということで、実際に家族とお話ができるような FaceTime などを使用した心のケアを行ったりした。

聖マリアンナ医科大学の横浜市西部病院関連病院では 5 病棟で院内クラスターが発生した。本当に不幸な結末になったが、COVID-19 患者が無症状のまま退院された。その 5 日後に COVID-19 であるということが判明して、同じ部屋にいた患者さんが異なる病棟に転棟して、最終的に死亡者数が 14 名に及んだ。さらなる感染の拡大予防のため、下記のような取組を行った。疑似症の対応策というのは、救急室もビニールカーテンを敷いて、病室もビニールカーテンを敷いて、新たに疑似症ベッド用のゾーニングを行い、疑似症、COVID-19 患者対応を安全に行えるようにした。また、COVID-19 の可能性がある発熱が 37.5℃以上ある患者を早期に認知するような仕組みも導入した。第二波に備えての神奈川県や川崎市のコマンドシステムのさらなる改善（高度医療機関と重点医療機関との連携）が今後望まれる。臨床現場で困っている問題として、個室利用になってしまう疑似症患者は非常に労力を費やしてしまうが、診療報酬に反映をされていない点が挙げられる。

リアルタイムでできる遺伝子迅速診断、FilmArray®という遺伝子迅速診断は、リアルタイムに 45 分で診断ができるので、疑似症患者をすぐに除外できる。さらに院内クラスター対策の情報共有、患者搬送システムの構築、高度医療機関から重点医療機関に転院させたり、その逆の準備もしておかなければならないと思っている。

中長期の課題として、診断治療戦略が各施設によって曖昧であるため、院内対策の標準化が国内で必要になってくると思う。軽症者の遠隔モニター、デバイス、集中治療後症候群（メンタル、認知、身体能力の障害）、これらの対応策が必要ではないだろうか。

今後推進すべき事項として、県や市の医療調整本部に災害対策に特化した医師の設置、院内クラスターの予防対策が挙げられる。疑似症部屋の確保、早期に疑似症患者を除外すること、遠隔診療の導入、各施設での標準治療の推進するために国主導で革新的なアダプティブデザインなどの臨床試験が必要になってくるかと思う（図 3）。

今後推進すべき事項と推進方法

- 県や市の医療調整本部に災害対策に長けた医師の設置
- 院内クラスター予防
 - 疑似症部屋の確保(phaseにより即対応ができるゾーニング)
 - 発熱患者の予防(Early warning score)
 - 救急室での疑似症部屋の設置
 - 迅速遺伝子診断の早急な導入
- 遠隔モニターの導入
- 治療薬創出を目指す革新的アダプティブデザインによる臨床試験（REMAP-COVID）
- 階層化した人員配置
 - 診療看護師、特定行為看護師、認定看護師、救急救命士の教育
 - スムースな患者搬送（高度医療センター ↔ 重点医療機関 ↔ 宿泊施設）
- PICSへの対応
 - コミュニケーションスキルのある人材の育成（移植コーディネーター等）
- 全国での統一されたデータベースの作成と情報の共有化

図 3

和歌山県の未知のウイルス・コロナ対策

野尻孝子（和歌山県福祉健康部）

和歌山県では、コロナウイルスに対して早期発見、早期隔離、徹底した行動履歴の調査を行い、全国で初めての院内感染の済生会有田病院、中学校でのクラスター、デイサービスセンターでのクラスターを経験した。

済生会有田病院の事例の初動について紹介したい（図 1）。県内では 1 例が陽性になれば対策本部を設置するという申合わせになっていた。私は、国の PCR の基準に捕らわれずに柔軟に対応しないと患者さんをキャッチできないのではないかと、集団に持ち込まれて初めて感染者をキャッチできるのではないかと考えていた。

感染者発生後の主な初動対応

意思決定	県民への情報提供 知事・技監	対策本部長：知事 健康対策班責任者 ：技監	社会経済対策：知事 保健医療対策：技監
病院への介入	院内感染対策の 指導・要請	PCR 検査 濃厚→全員検査 検体採取者の派遣	一般外来を中止し、 接触者外来の実施要請
県内感染者 の早期把握	肺炎（疑い）連絡 票で地域の感染状 況を把握	PCR 検査対象者を 柔軟に設定・ 検査の優先順位づけ	PCR 検査資機材の確 保・PCR 検査の協力 要請
庁内等体制	リエゾンを技監室に 配置	リエゾンを病院・保健所・ 検査機関に派遣	クラスター発生保健所への 応援体制
県民への 情報提供・ 相談体制	知事記者会見	県庁に相談窓口設置・ 24 時間	感染者発生と近隣保健所 は 24 時間相談窓口

図 1

2 月 12 日には、A 病院と B 病院を受診した医師がそれぞれ同じようなレントゲン像を示しているが、国の基準に該当しないため PCR はできないと保健所に言われたという情報が入った。速やかに、A 病院に入院している医師本人への面接と検体確保を保健所職員に指示し、B 病院には事実確認、B 病院の管轄保健所にも事実確認、済生会有田病院の管轄保健所に状況確認を指示した。この医師は発症からすでに約 2 週間経っており、介入後 2 日後には PCR 陰性になっているので、2 月 12 日に検体を採取して捉えられたというのは意義が大きかったと思っている。

2 月 13 日には、再度 A、B 病院の院長に状況確認した結果、他にもよく似たレントゲン像の患者が 2 人いるということで、コロナを疑い PCR 検査を指示した。この 4 例の状況を知事に報告し、これが陽性であれば対策本部を立ち上げることを確認。さらに、その後、済生会有田病院の入院患者さんが気管内挿管にて救急搬送されたという連絡があり、検査をすぐにするように指示したが、このときコロナが発生したと直感した。その後、18 時に医師の陽性が判明して知事に報告。対策本部開催予定 5 分前によく病院長代理に公表の了解を取り付け、19 時過ぎに県の対策本部を立ち上げたという流れになる。その後、連日知事と私が記者会見を行い、県民の皆様方に正しい情報を提供しようと努めてきた。

初動としては、意思決定という重要性がある。対策本部全体の総責任者は知事だが、私は保健医療対策の責任者として重い責任を背負ったことになる。病院への介入も非常に遅い時間帯だったが、文書で明文化して、院内感染対策の協力を得た。PCR 検査については、当初は、濃厚接触者に対して検査を行い、そこから広めるという方針であったが、全国初の院内感染が疑われ、しかも紙カルテだったため接触状況の把握に大変時間を要したこと、外来の看護師が病棟でも働いているなど、諸々の理由で全員検査に踏み切った。

県内の感染状況を把握するため、2月14日から肺炎の連絡票を用いて地域の感染状況を把握した。PCR 検査は優先順位をつけて随時行った。

庁内の体制等については、リエゾンを病院、保健所、検査機関に派遣する中で情報収集を行ってきた。県民への情報提供、相談体制については、知事の記者会見、県民への相談窓口を設置して対応してきた。

当時の PCR 検査の状況に関しては、済生会有田病院本体は 474 名、加えて退院した人も追い、病院内感染そして地域への感染拡大を防止するという方針で 632 名の方々に PCR 検査を実施した。

これまで、早期発見、早期介入、早期隔離、健康観察、そして対策の評価につなげるという方針で行ってきた。本県は専門医も不足している中で、遠隔救急支援システムを既設していたので、CT 画像を共有して、コロナの感染かどうかを助言する体制も整備した（図 2）。

遠隔救急支援システムの新型コロナウイルス感染症対応への活用

- 新型コロナウイルス患者（疑い・疑似症含む）のCT画像等を感染症専門医と地域の病院医師が共有し、入院の必要性や入院の優先順位付け等を行い、医療体制を堅持。令和2年2月21日～開始

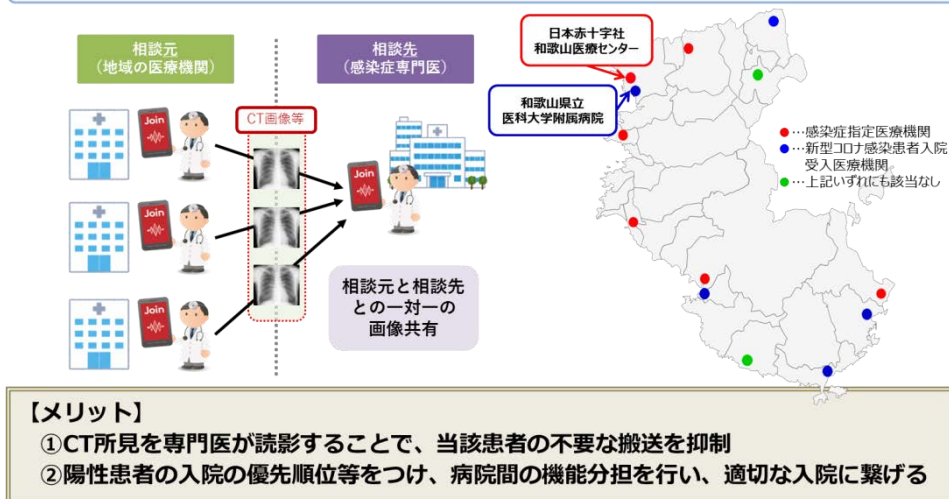


図 2

相談窓口については通常の流れだが、相談センターの 43%を帰国者・接触者外来を通じて PCR 検査につなげることができた。加えて、本県独自の受診体制であるが、県民が一般の医療機関を受診し、そこから PCR 検査につなげていった。

課題の一つは、入院病床の確保である。本県は北に人口が偏っていて、大阪にも近いということもあって、今後感染者の増加が見込まれる中、入院病床の確保や専門医の不足などがある。

今回の対応で色々なことがわかった（図 3）。無症状病原体保有者からの感染があるということも分かった。熱が 37 度 5 分以上、4 日以上続く、それだけでは捉えられなかったことも分かった。また、公立学校の例だが、発症前の接触による二次感染が起こるということもはっきり示された。改めて、早期介入、柔軟な対応、全体像を把握すること、行政判断の重要性というのを再度認識した訳である。

新型コロナウイルス感染症の対応の中でわかったこと 	
項目	具体的内容
院内感染予防	接触感染予防・手指消毒の重要性
集団感染の原因	呼吸を伴う運動による集団感染
診断等	・消化器症状を伴う事例で便の PCR 有効 ・母乳で PCR 陽性 ・発熱は 37.5 度以下・4 日未満でも肺炎の患者あり ・感染者の抗体は発症 8 日以降で陽性化
無症状者からの感染	発症数日前からウイルス排出確認
若い無症状感染者の抗体価	・感染確認後 4 ヶ月経ても抗体は陰性のまま ・抗体価が上昇しないで鼻咽頭・唾液 PCR 陽性
早期介入	無症状者の濃厚接触者の PCR 検査は感染拡大防止に有効
ウイルスの遺伝子解析	感染源や経路の特定に有効 個人の体内でも変異

図 3

院内感染を防止することは大変重要なので、院内感染防止のために各地の拠点病院に直接県が PCR 装置の整備を行っており、県内で 11 台の整備を行う予定である。今後も県庁、保健所と連携した形で、特に自宅療養、自宅待機の人たちには医師会の先生方にかかりつけ医として、健康観察等を連携して行えるシステムを構築したいと考えている（図 4）。

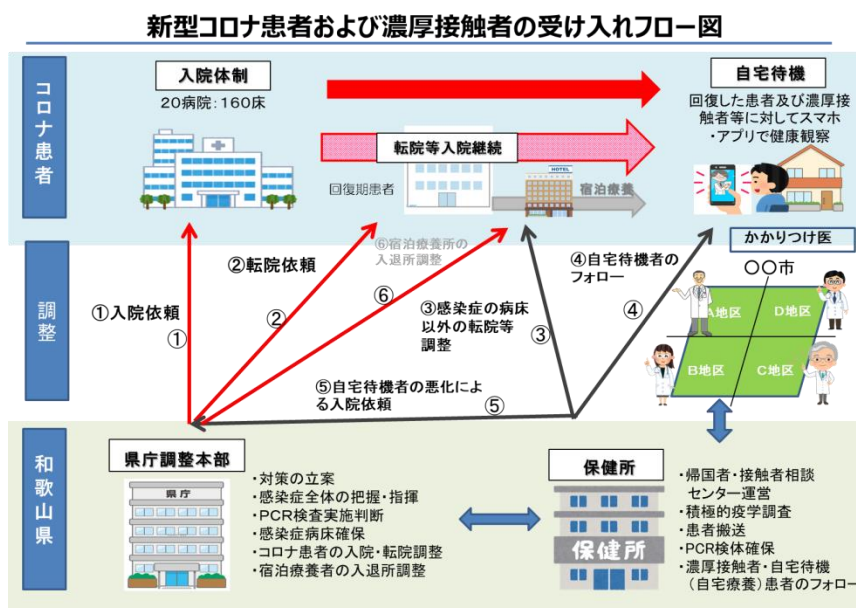


図 4

ウイルスの遺伝子解析により大変興味深い結果が得られている。和歌山県においても、武漢発からヨーロッパ、首都圏、全国へと広まっていたということが確認できている。個人の中でもウイルスが変異した事例もあり、何の因果関係もないところでウイルスが一致したなど驚きの結果も出ている。

今後も未知のウイルスとの連戦はまだまだ続くけれども、皆様方の協力を得ながら頑張りたいと思っている。

保健所の業務・運営

白井千香（大阪府枚方市保健所）

感染症の類型分類については、指定感染症に COVID-19 が指定されており、2 類感染症である SARS、MARS といったコロナウイルスの扱いと同じようにされている。2 類感染症は結核と同様の対応ができる仕組みになっている。

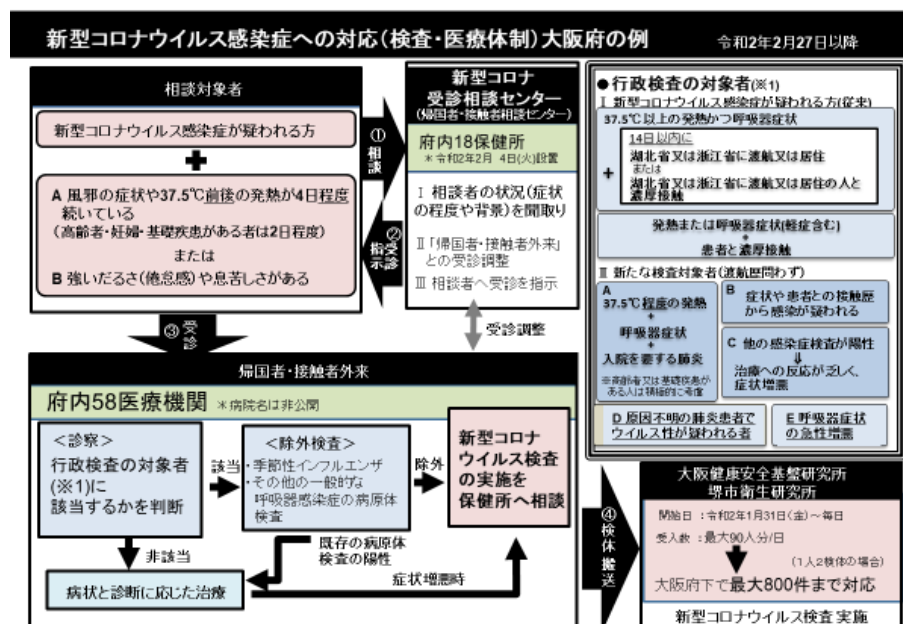


图 1

図 1 に検査の仕組みとして、2 月 27 日以降の大阪府の例を示す。大阪府の 18 保健所の新型コロナウイルス受診センターで、まず、37 度 5 分以上が 4 日程度続く、だるさがあるといったコロナウイルスの感染が疑われる方の相談を受けている。そこで症状の程度や背景などの情報を聞いて、帰国者・接触者外来につながることになっている。この相談が多ければ、受診調整をするところ

にかなり時間がかかるということがあった。当時 2 月末現在で府内 58 医療機関の帰国者・接触者外来には、行政検査の対象に該当するかを判断いただき、インフルエンザや他の呼吸器感染症の可能性を除外した段階で、保健所が検体を取っていただくようお願いする。保健所が外来で検体搬送に行き、大阪で言えば地方衛生研究所に当たる大阪健康安全基盤研究所と堺市衛生研究所で検査対応を行った。当時は大体 1 日 90 人分と言われていたが、5 月、6 月の段階では一日に最大 800 件まで対応している。その後は、民間の検査センターにかなり頑張っていた。

保健所での相談センターの運営については、厚生労働省の事務連絡で 24 時間体制をとることになっているが、全国保健所長会が 4 月の時点で集めたアンケート調査を日本記者クラブで発表した資料を基にすると、オンコールを含めて、全て保健所のみで対応したところが約 63%あった。感染が 5 人以上発生している、未発生であっても、いずれも 24 時間体制であり、発生状況は全国的にはかなりばらつきがあったと考える。



図 2

「その他」のCOVID-19対応の主な内容

(調査対象期間:2020年3月中～下旬)

- 検疫通報者の健康観察(毎日)～2週間
- 帰国者接触者外来での実地確認(患者動線・検体受取)
- 消防本部との患者搬送の協議、(離島があるため)海上保安庁との調整
- 施設・企業等(患者職場、利用施設等を含む)への相談対応・指導
- 消毒方法に関する指導、患者宅等の消毒指導、遺体の取扱いに関する指導
- 診療拒否患者の受診調整、診療所からの問い合わせの対応
- 保健所検査室でのPCR検査の実施
- 感染症審査協議会/補助金申請に係る調査・報告、公費負担のための事務
- 広報対応、保健所公式ツイッター活用、外国語ポスターの作成等、記者対応
- 介護事業者等向けの説明ビデオ作成
- 米軍基地との調整
- 医療用器材の需要・在庫調査、確保・配布
- 三師会・病院とのホットライン設置、メーリングリストによる情報共有

都道府県
や国へ

要望や意見

- 地域医療資源や行政(意思決定)の情報
- 学術的情報(治療やワクチン)・対応方法
- 仕組み/基準・手順(法的措置等)
- 物資/人的/財政的支援

全国保健所長会
All Japan Association of Public Health Center Directors

図 3

法に基づく感染症対策業務の中で、相談センターといわゆる電話相談以外に COVID-19 に対して保健所が中心になって実施した仕事は、管内医療機関についての医療体制の整備、管内市町村との連絡会議といった情報共有や助言、科学的見地からの情報収集、他の保健所との意見交換、発生届の受理など。発生があったときには、調査をしながら、自宅待機の説明、入院勧告など、様々な対応が行われる。その他にも、検疫からの通報者の健康観察は毎日 2 週間繰り返しやることになっている。これは LINE などのシステムを入れていただいたことで、省力化にはなっているが、それでもこれからまだ対象が増え、負担が軽減されるということはないのではないかと懸念がある。保健所によっては米軍などとの調整や海外機関とのやり取りもあり、かなりの業務があるということがお分かりになるかと思う。

アンケートにより、実際はこういう具体的な仕事があって、これでは十分回らないのではないということも含めて、保健所の立場から現場の声をまとめた。行政の意思決定の情報を素早くしていただきたいとか、ワクチンや治療方針、対応方法、それから今の仕組みづくり、物資、人的、財政的支援、先ほど阿南先生から G-MIS の話もあったが、そういうものにつながるような意見を都道府県や国へ向けて申し上げたということになる。

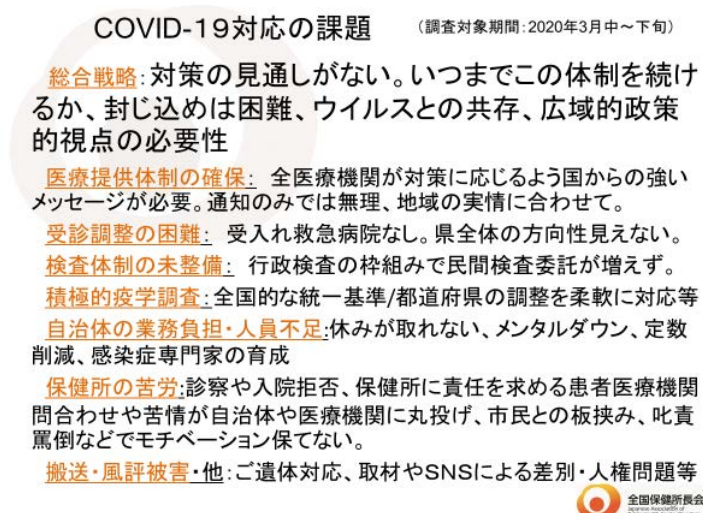


図 4

3 月末当時の課題としては、3 月末であっても対策の見通しが無い、いつまでこの体制を続けていくのか、ウイルスとの共存、広域的・政策的視点が必要ではないか、という意見が全体的に挙げられていた(図 4)。この時点では受診できる病院がない、検査が未整備だということがあったが、今は、療養ホテルがない、行政検査という枠組みについて仕組みが分かりにくいということを医療機関からよく言われている。クラスター対策を含む積極的疫学調査についても、一人一人の患者さんについて追いつかない状況がある。

検査については、PCR の他にできる方法として、LAMP、抗原(定量/定性)があり、行政検査ではないが、抗体検査というのも民間などである。保険適用が入っている行政検査もハイブリッドにやっているため、どこまで法的な根拠があるのかということについては、現場でも理解できずに対応している部分がある。陽性の場合、陰性の場合の結果の解釈など、現場の先生方にはこちらからお伝えしないといけないところもあり、報告をいただきながら、丁寧に対応しないと

いけない。

結核と新型コロナウイルス感染症の対比
(いずれも保健所における感染症対策業務)

項目	結核	新型コロナウイルス感染症
感染者数【全国】	15,590人／年(2018. 1～12)	9,808人／月(2020. 3.20～4.20)
【東京都】	1,970人／年(2018. 1～12)	3,055人／月(2020. 3.20～4.20)
感染者への対応 (疫学調査)	行動歴調査、接触者の把握	行動歴調査、接触者の把握
感染者への対応 (入院勧告等)	入院勧告、就業制限、 服薬指導	入院勧告、就業制限、 外出自粛要請、健康観察
健康診断実施数 【全国】	接触者健診 111,309件／年(2017年度)	PCR検査 97,881件／月(2020. 3.20～4.20)
【東京都】	接触者健診 17,200件／年(2017年度)	PCR検査 17,445件／月(2020. 3.20～4.20)
接触者への対応	必要に応じ健診	健康観察、外出自粛要請、 必要に応じ健診

 全国保健所長会
All Japan Public Health Center Association

図 5

図 5 に 2 類感染症で対応する結核と COVID-19 の対応を比較する。3 月から 4 月にかけて 1 か月に大体 1 万人ぐらいのコロナウイルスの感染症の患者さんを 2 類相当で対応するということになる。結核は 1 年間で 2 万人発生を切っているため、保健所としてこういった対応ぐらいにしか人員が配置されていないということになる。それを 1 か月で結核と同等の対応を続けられるかというと、これは到底無理だと思う。

保健所は、コロナウイルスに限らずサーベイランスとして地域の感染症の発生状況の把握をしていくわけだが、コロナウイルスの対応については、PCR 検査をどのように実施して確定数を報告するか、これは保健所単位ではなく、都道府県単位でも整理しないといけない。また保健所の機能強化を議論していただく中でも、新型コロナウイルス対応だけではなくて、健康づくりや医療体制や医療政策への関与、保健福祉の統合組織がどうなっているか、感染症担当の保健師は 10 万人に対して大体 1 人ぐらいということもあり、保健所に感染症対策だけでも十分に人員配置されているのかという点など踏まえていただく必要がある。

今後の対策に向けてまとめると、COVID-19 の疾病概念を確立していただく必要がある。一般の医療従事者の方々、それから一般市民の理解や行動においても人権を尊重しながら対応する。現実的には、法律的対応が感染症法の改正という方向性にも資すると思っている。

感染症危機対応時における検査体制

調 恒明（山口県環境保健センター）

地方衛生研究所（地衛研）は、都道府県、政令市、特別区等に全国 83 か所ある。保健所と違い、法律による規定がなく、我々が根拠としている文書は、平成 9 年当時の厚生省の事務次官通知、地方衛生研究所の機能強化についてというところである。ここには設置の目的や、細かい業務内容について記載されている。感染症関連の業務としては、地方感染症情報センターの業務、ウイルス検査、細菌検査、病原体の分離、また、非常に詳細な分子疫学解析も行っている。1 類は感染研で検査をするが、それ以外の感染症は基本的に地方衛生研究所で検査対応することになっている。流行予測調査では、麻疹や風疹以外など多くの感染症について行われており、自治体で採血をし、抗体価の測定は地衛研で行っている。また、保健所や自治体職員の研修なども非常に重要な仕事になっている。最近のトピックスとしては、COVID-19 も該当するが、麻疹排除への貢献、あるいは薬剤耐性菌の検査も行っている。

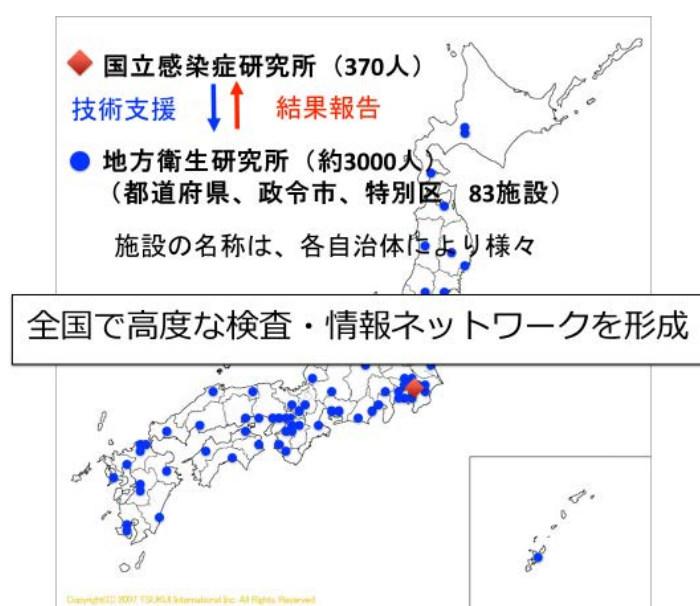


図 1

我々は常に国立感染症研究所と緊密な連携の下に検査体制を築いており、非常に高度な検査情報ネットワークを形成している（図 1）。地域保健総合推進事業によるブロックの連携、これは今回の検査対応に生かされたと思っている。平成 28 年に感染症法が改正され、地方衛生研究所に精度管理、研修、機器の保守管理などが義務づけられている。また、厚生労働科学研究によって感染研の先生方と地衛研のスタッフの緊密な連携もかなり強化されている。

感染症検査の法的位置付けと検査の目的

1. 感染症法に基づく行政検査

検査の場所：地方衛生研究所、国立感染症研究所

目的：行政による感染症対策の根拠（感染拡大防止）

- ・二類感染症、新型インフルエンザなどの検査診断
- ・麻疹、風疹検査による感染拡大防止と分子疫学
- ・結核の分子疫学
- ・腸管出血性大腸菌の分子疫学による広域事例の早期探知
- ・薬剤耐性菌検査による耐性菌拡大の監視
- ・季節性インフルエンザウイルスの分離と遺伝子解析

精度管理：感染症法に基づく

2. 医療法に基づく検査

検査の場所：衛生検査所（民間）

→SARS-CoV-2について、衛生検査所簡易登録制度

目的：医療のための検査診断、院内感染対策、転院対策

精度管理：医療法（臨床検査技師法）

図 2

我々は行政機関であり、法律に基づいて仕事をしているが、感染症の検査には、感染症法に基づく行政検査、もう一つは医療法に基づく検査がある（図 2）。地方衛生研究所、国立感染症研究所では、感染症法に基づく行政検査を行っている。目的は、行政による感染症対策の科学的根拠を提出することである。2 類感染症、あるいは新型インフルエンザ、新型コロナウイルスもそうであるが、非常に正確で迅速な検査を行い、封じ込めに貢献するということが極めて大きな責務である。一方、医療法に基づく検査は、主に民間の検査会社で行われる検査で、治療のための検査診断、あるいは通常は院内感染対策、転院対策への検査も医療法に基づいた検査と考えられる。SARS-COV-2 の検査は、2 類相当ということもあって、我々地方衛生研究所もかなりの検査数を行っている状況にある。

新型コロナウイルスの発生に際しては、1 月の初めに私のほうから感染研に検査法、配列などについて情報提供をお願いしたいというメールを出し、1 月 16 日に国内で第 1 例が発生した際には、地方自治体での検査が必要になるということが考えられたため、検査試薬、方法についての提供について正式なメールを感染研、厚労省に送っている。その後の動きは非常に速く、23 日には厚生労働省から自治体向けに検査依頼の事務連絡が発出された。1 月中には conventionalPCR 及びリアルタイム PCR の検査試薬が全ての地方衛生研究所に配布され、我々が作成に貢献した病原体検出マニュアルも感染研のホームページで公開をされた。一部の地衛研では、チャーター便やクルーズ船への検査対応を行ったと聞いている。

また、検査診断だけではなく、検体から抽出した RNA を感染研に送付し、感染研ゲノムセンサーでは、多数のウイルスの全ゲノム配列を決定し、その分子疫学が最近では聞き取りによる疫学調査の補完的で強力な武器になっている聞いている。

感染拡大をどのように防ぐかということを考えると、我々が関与しているのは、主にクラスター対策ということになる。保健所の調査と地衛研の検査、それから自治体本庁との緊密な連携によって封じ込めが行われている。ここが我々の貢献の一番重要なところだと思う。正確な検査を迅速に行う必要があるが、検査結果によっては措置入院という形で、患者さんの人権に関与するような検査ということに我々は非常に重きを置いている。

6 月の上旬に全国調査を行った結果、検査体制の増強について、検査機器としては、リアルタイム PCR の機械の数が 1.5 倍程度増加しており、1 日当たりの継続的に実施できる検査の数が約 2 倍の 7,000 程度になっている。人員も 2.3 倍に増えている。人員の増強については、施設内のシフトで、例えば細菌検査を行っている検査をウイルス検査に充てる、以前の経験者を保健所から出してもらおうといったことで増員がなされている。様々な強化がなされたが、それでも人員、機器、予算、PCR の試薬などに半分くらいの自治体、地衛研では不足があるという回答をしている。

PCR の検出感度 7 割という話がよく出てくる。我々としては、PCR の検出感度は極めて高いと考えており、感染性のあるウイルスを排出している人を見逃す可能性は極めて低いと考えている。ただ、患者への接触後に割と短い期間、ウイルスが増える前に検体が取られると、感染者を見逃すことがある。こういうことをよく理解して、感染症対策を行っていくということが非常に重要なのではないかな。

我々はリアルタイム PCR 法により、患者さんの検体の中に大体どれぐらいのウイルス量がいるかということのを定量している。多くの自治体で、そういった情報を保健所や医療機関の先生方に返すことによって、感染対策に生かしていただくということを行っている。

ウイルスの分離と PCR で検出できる RNA の量を比較すると、およそ 1,000 コピー以下であるとウイルスは分離できない。これはこの RNA 量では、ほぼ感染性がないということを示しており、こういうデータを今後立ち上がる研究班で集積していきたい。また、検査陰性であったものの中に、SRAS-CoV-2 以外のウイルスの検索をすると、約 1 割ぐらいの患者さんからほかの呼吸器感染症を起こすウイルスが検出されている。

地衛研の役割は、封じ込めと院内感染、アウトブレイク対応である。休日を含んで、迅速、かつ正確な検査を実施している。コピー数、ウイルス量の情報などを提供し、感染対策に役立てていただく、感染研のウイルスゲノム解析への貢献も行っている。

自治体内においては、様々な検査方法についての専門知識を提供するということも非常に大きな役割だと思う。自治体における会議に出席し、専門的な知識を提供する、マスコミ対応、医師会の情報提供も行っている。

第2波への課題

地方衛生研究所 原則PCR法

- ・ 人員の持続的強化
- ・ 検査精度の検証（Ct値の施設間比較）
- ・ 患者情報と検体のひも付けのIT化の促進
- ・ 自動化
- ・ 検査対象の明確化

大学、医療機関検査部門

- ・ 検査精度の検証
- ・ 情報把握

図 3

今後の課題としては、人員の強化、精度管理を行っていく必要がある（図 3、図 4）。IT 化の促進、検査の自動化、今後どのような検査数を用意すればいいのかという点も、次の流行に向けて考え、自治体における検査の準備を強化していく必要がある。民間、大学を含め、様々なところで検査が行われているため、検査精度の検証も必要ではないか。

中長期的課題とその解決

法制化による地方衛生研究所の位置付け

- ・ 人員（職種）
- ・ 人材育成
- ・ 検査機器、検査対象、方法の標準化
- ・ 研究

国、感染研、自治体本庁、保健所、地方衛生研究所 の一体的活動（指揮命令系統の明確化）

図 4

地方衛生研究所について 5 年ごとに人員、予算について調査をしているが、徐々に減少傾向にある。そういった意味で、中長期的な課題としては、地方衛生研究所を法律で規定し、感染症対策の社会基盤としてきちんと位置づけるということは、非常に重要である。職種についての規定はないため、医師の配置されている地衛研は約 3 割程度という現状になっている。人材育成、検査機器の体制を強化するためにも、法制化は重要な課題である。また、行政全体のことを考えると、国、感染研、自治体の本庁、保健所、地方衛生研究所が一体となって、感染症危機に対応する意味においても、法律として位置づけることは重要だと考える。

感染研のCOVID-19に対する検査等の活動

宮崎義継（国立感染症研究所真菌部）

国立感染症研究所（感染研）の活動について紹介する。COVID-19の新型コロナウイルス感染症対策では、今年1月に情報収集を開始し、中旬には検査方法の開発と地方衛生研究所との方法の共有を開始した。1月末までに、リアルタイムPCR等のプロトコルの設定を終了し、1月30日に国内のウイルスの分離に成功した。その後、新型コロナウイルス感染症に関し、病原体検出マニュアル等をホームページにアップし、以降アップデートを行っている。

感染研の活動は、疫学調査や行政検査が主体であるが、これに関しては、日頃から地方衛生研究所と緊密に連携を取り、検査マニュアルの共有を行っている。地方衛生研究所と共同で開発した検査法を感染研のホームページにアップする。新型コロナウイルス感染症の病原体検出マニュアルも数回のアップデートを重ねている状況である。



図 1

感染研は基本的に検疫所と同じような国の組織であり、自治体の組織である地方衛生研究所、あるいは保健所とは別組織である。そこで、可能な限り検査技術基盤、検査方法を共有化することで、検査結果の共有を図り共通のデータを用いた対策が取れるように心がけている（図1）。

感染研のCOVID-19検査対応チームにおける検査法の構築は、ウイルス三部やインフルエンザ研究センター等が初動対応し、ここに地方衛生研究所も関与いただいて、PCR検査の感度の確認やマニュアルの作成を実施した。

現在も感染研の検査実施体制は全所対応である。検体を受け付け、情報管理、核酸を抽出、リアルタイムPCR、結果の報告をするという流れであるが、核酸の抽出に関しては、ロボット化をすることで効率化をすることができている。精度管理等の検査の正確性を担保するステップは、COVID-19では全国規模で実施しておらず、ぶっつけ本番ということになっている。そのため、地方衛生研究所や保健所等で検査を導入する際に、結果判定や、陽性対照検体の不足等に、メールや電話で対応し、今の段階でも継続的に問題点を共有しながら解決している。このように、感染研で実施している検査は、地方衛生研究所や保健所でも、基本的にはほぼ同じプロトコルで実施

しているが、個々の施設が自施設の標準作業手順書を作成し、人員や試薬の問題を調整しながら実施しているという現状がある。

危機対応に際し効率的検査の課題

- ・「感染研・自治体検査所 連携」のボトルネック
 - － PCRのプロトコルは迅速に作成可能だが、実際の運用にあたっては全国各地で個別に検査をしている現状
 - － 検査精度の管理も、緊急事態に際しては、時間的、ヒトのリソース等の理由で困難。問題修正の対応に個別になっている。
 - － 大量検査では消耗品不足
 - ・ 考えられる・中長期的な対応
 - － システムの国産化？
 - － 検査の自動化推進
 - － 全国の遺伝子検査をネットワーク化し、一か所で制御できる仕組みを構築する。
- 具体的には機器をIoT化し情報と機器をを集中管理をすれば、単一チームで全国の検査状況をオンタイムに把握可能となり、トラブル発生時の調整も迅速に対処可能

図 2

日本全国で地方衛生研究所は 83 か所、保健所が 400 か所以上あるところで、恐らく感染研を含めて数百か所で同時に同じ検査が可能な体制ができていているという意味では、世界の最高の水準にあると思う。これをどのように効率的に進めていくかという点が今後の課題になると考えている（図 2）。効率的とは、検査の数や時間等を改善していくという意味で、新しい検査法、検査技術を導入し、迅速に多くの結果を必要とところ全てにシェアできるようにするという効率化である。その際、なにが今不足しているのか。法令に従ってそれぞれの施設が検査標準作業書（SOP）を個々に作成し、これに基づいて検査を実施している。また、検査の精度管理については、インフルエンザ等の公衆衛生学的に優先度が高い疾病については、感染研と地衛研、保健所等の間で外部精度評価を実施しているが、緊急事態に際しては、その余裕はない。時間的にも人のリソースに関しても、システムの再考が必要かもしれない。

今回、通常より大量の検査を感染研で継続的に実施しようとしたときに、消耗品が不足するという事態は想定外であった。世界的な物資の取合い、困り込みが起こっている。そこで、今後の中長期的な課題の一つは、検査や医療を含めたシステムの国産化と思う。国内でなんとか、消耗品や機械等も含めて、必要なものを必要なときにいつでも短期間に供給できる体制を構築する必要性を実感している。

また、検査の自動化推進は避けて通れないものと思う。感染研でも RNA 抽出行程をロボット化したことで、かなり時間的、人の手間を短縮できていると考えている。さらに、検査自体を全てネットワーク化することができれば、それぞれの検査所、例えば 100 か所以上で検査をする場合でも 1 か所でその検査を制御する仕組みを構築することができるのではないかな。機器を IoT 化し、情報や機器を単一のチームで集中管理させることで、全国の必要な機器に対しての検査状況をオンタイムに把握可能となり、トラブルの際の調整も迅速に対処が可能になる。

病原体検査の情報は感染対策の基本になるが、感染研の疫学チームがクラスター対策班として活動しており疫学調査を実施している。持ち帰った検体をいかに正確に迅速に検査するかという

が必要になってくる。例えばダイヤモンドプリンセスの調査からは、環境からウイルス分離を図り、そのウイルスが患者さんのいた環境からのみ分離されるという成果等を報告している。これらの調査結果がその後の感染対策の基盤情報の一つになってきている。基盤という意味では、ウイルス自体を分離するという第一歩は極めて重要であるが、ウイルスが非常に効率的に感染増殖する細胞系を用い、分離効率を向上させた研究はその後の他の研究にも極めて有益であった。

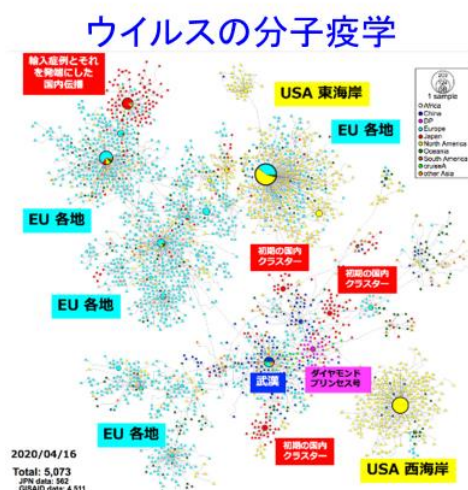


図 3

地方衛生研究所で取られたウイルス RNA、あるいは病院で患者さんから分離された RNA を使い、全ゲノムを解析することで、ごく初期のクラスターといわれる第 2 波のクラスターでは、異なる由来のウイルスであったことを示唆するがデータをゲノム解析研究センターから出すことができた (図 3)。

抗ウイルス薬

抗SARS-CoV-2活性のある既存薬をスクリーニング

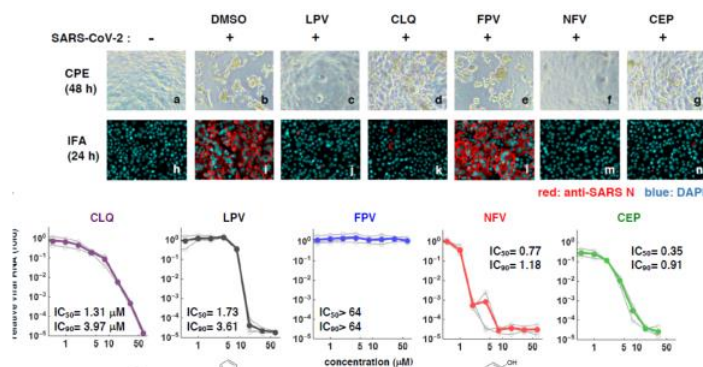


図 4

治療薬やワクチンの開発が喫緊の課題となる中、短期間での臨床応用が可能と思われる既存薬

をスクリーニングすることは非常に有効な手段の一つと考えられる。ウイルスの効率的な検査系、分離系を作ったことによって、抗ウイルス活性のあるコンパウンドのスクリーニングを継続的に進めている（図 4）。ファビピラビルの治験の結果がよく報道されているが、それ以外のものについても抗ウイルス活性に着目してスクリーニングをし、一例を示すと、既存の抗 HIV 薬であるネルフィナビルも濃度依存的にウイルスの抑制をするということが分かった。さらなるシミュレーションでも、臨床効果が期待され現在は臨床治験に進んでいる。RCT は今走り始めたところであるが、臨床評価をするときに、臨床症状をエンドポイントにする試験では効果の定量化が難しい。そこで検査精度が確保されている条件下で、例えばウイルスのコピー数、あるいは検出される期間等をエンドポイントにすることで、比較的定量性に優れる臨床試験を実施できる。開発研究への活用を含めて、今後とも病原体検査検査を多方面に応用できると考えている。

SARS - CoV - 2 検査について

小見和也（H. U. グループホールディングス）

民間検査企業、検査薬開発企業の立場から、COVID-19 の検査の状況、今後等について共有させていただければと思う。

まずは簡単に当社の紹介をしたい。先月までみらかグループという名前で活動しており、この7月に社名変更して、H.U.グループホールディングスという名前になった。子会社のSRLは検査受託の国内最大手の会社で、大体1年間に20万検体ぐらいを病院様からお預かりして、検査をお返しするという事業をやっている。あと富士レビオという会社は検査薬を作る会社で、検査のための試薬とか機械を作る会社である。あとは日本ステリという会社があり、こちらは病院の消毒とか滅菌、今回コロナの件で消毒と滅菌にも大量のニーズが出ているが、手術室の滅菌であるとか手術道具、病院内の滅菌を外注いただいて受託をしている。それ以外にもいろいろな事業をやっているが、当社は受託の検査、あとは検査薬開発、医療用滅菌、介護、福祉など、キーワードとしては医療、ヘルスケアのインフラを担うグループである。

今回のコロナで一つ前提として、医療の現状で認識しておかなければいけないのは、今の日本の医療サービス、諸外国と比べても、かなり外部委託に依存しているという現実である。この表は、医療関連サービス実態調査で、検体検査の外部委託率の推移はどんどん上がっている。これは1項目でも検査を外注している場合にありとしているので、このデータから言えることは、全てを院内で検査している病院はほとんどないということまでであるが、一方で医療の現実として病院経営が非常に今逼迫している。民間、公的、どちらも逼迫されていると思う。その中で検査をはじめ、先ほどの滅菌もそうであるし、給食であるとか、いろいろな医療サービス、こちらへの外注化比率というのはどんどん高まっていた。これはおそらく今後もこのままいけば続く傾向だったのだろうと思っている。検査に関しては、これはいろいろな病院様あるが、統計によると大病院からクリニックまで、押し並べて検査項目の4割から5割程度、金額ベースで大体7割が外注で行われているのではないかと。例えば、当社は染色体検査が、非常にシェアの高い検査であるが、こちらは全国の病院の大体7割ぐらい、当社のほうでほぼ日本全国全ての検査をやっている、こういった実態がある中に今回起きた事象であったというところが非常に前提としては重要な点と思っている。

弊社はCOVIDに関しては、大きく子会社2社、SRLと富士レビオの2社がこれまで主軸で関わってきた。SRLは感染研様からの御支援等もいただき、かなり初期からPCR検査体制の整備と拡張を行ってきた。富士レビオに関しては、こちらは試薬を作るメーカーで、抗原検査試薬の国産品の開発の提供を始めている。まずは簡単に経緯を紹介すると、2月12日、民間の検査センターとしては初めて、これは感染研様の指導、御支援をいただき、PCR検査の受託を開始した。こちらはこの当時はまだ試薬も市販品があるかないかという状態で、行政検査の支援として検査を受託をするということを突貫で立ち上げた。3月6日から保険収載され医療の中に入ってくる。その後、ゴールデンウィークぐらいまではほとんど検体が民間検査センターには出なかったが、国からの依頼であるとか、各所からの検査数を増強してほしいというところで、ここは採算度外視の投資をして、PCR実施体制の強化ということで、これも外資系の装置であるが、大型装置の導入であるとか、SOP、品質保証体制の整備ということを進めてきた。6月、連休明けぐらいから検査数が増加してきて、6月には大体1,000件から2,000件/dayで、7月は今非常に検査数

が実は増加している。現状で大体今 5,000 件/day ぐらいの検査キャパで我々は運営している。

富士レビオのほうであるが、こちらは抗原検査の開発を初期から行っている。1 月から試薬開発を行い、5 月 13 日に迅速の抗原試薬という形で、これもマスコミ等で報道頂いたが、装置が不要で迅速に出る抗原試薬検査、こちらを承認いただき、今全国に展開している。最近ニュースで著名人の抗原検査で陽性が出て、PCR 検査で陽性が確認されたということが最近ようやく報告され始めている。先月 6 月 19 日に今度は全自動型の検査機器に対応した抗原試薬の承認ということで、病院様でふだん使っていたいる臨床検査機器に抗原試薬を載つけて、高感度、定量、かつ全自動のハイスループット、毎時間 120 テストという検査が可能な装置、こちらの試薬の承認をいただいている。こちらは日本、場合によっては世界初の抗原試薬開発、安定供給をさせていただいているという状況である。

状況として、複数のオリゴメーカーで当初コンタミが発生したりとか、輸送業者による検体の輸送拒否で、なかなか検査体制の整備が難しかったところである。各種試薬、消耗品の供給不足の発生、特に外資系の試薬とか消耗品の供給不安というのは深刻な問題であった。今もまだ続いているが、少し改善してきている。あとは統一できない検体ということで、検体種とか検体の容器、これも消耗品の不足とも関連するが、本当に雑多な検体種で雑多な検体チューブ、容器が来る。これがまた自動化というところを非常に妨げている。

一方で、富士レビオのほうも課題がたくさんあり、まずはカルタヘナ法という法律の存在である。カルタヘナ法によって、遺伝子組換え体のレギュレーションを受けている。米国はもともと批准していないので開発し放題だったが、国内ではカルタヘナ法への対応が必須であるため各抗原試薬、抗体試薬の開発が米国や中国に比べて遅れたという側面を否定できない。抗原試薬の申請や承認後、「PCR 法」と比較した感度を求められるが PCR 法にも LAMP も含めて検査法がたくさんあり、そちらが標準化されていない中で何と比較すればいいのかというまた現実的な課題等もあった。

我々は 2 月以降、武漢型、欧州型含む 5,000 件を超える陽性検体を保有している。各種検査法の精度比較ができる体制を取っている。抗体検査の受託も受託企業として始めている。あとはウイルス配列解析の受託、ヒト関連因子の検査受託、これはホールエクソーム、ホールゲノムシーケンセス、HLA、エクソソーム、腸内細菌等、ヒト関連の因子検査、環境中ウイルス検査などの研究の支援をしている。あとはこれも自治体のところでこれから非常に重たい問題になってくるかと思うが、各種の検査インフラ構築ということで、ちゃんと医師、個人に迅速に検査結果を返却できる、日本が非常に弱い IoT の部分、新しいインフラ構築に今力を入れて、迅速にまず検査結果を返せる IoT の仕組みを構築している。我々としては、検体、検査データの蓄積、ウイルス、ヒト解析による研究促進支援と、ニューノーマルに向けた新しい社会、社会インフラの構想、構築に邁進しているというところである。

民間検査企業から見た COVID-19 対応の課題ということで、なぜ PCR 検査数が諸外国と比較して拡大しなかったか。弊社はパートナーとともに中国、米国でも検査事業を行っている。大きい論点はこの 4 つかと思う。

民間検査企業から見たCOVID19対応

1.なぜPCR検査数が諸外国と比較して拡大しなかったか

- (検体)検体採取 ⇒ 諸外国: ドライブスルー検査・鼻前庭検体の普及
- (ロジ)検体輸送 ⇒ 日本: 業者の輸送拒否
- (体制)分散 vs 集中 ⇒ 日本: 集中ラボ化より分散型 (ex. LAMP法)
- (歴史)感染症領域の歴史 ⇒ 例: 腫瘍領域 (WT-1 mRNA) 2520点
vs 微生物核酸同定定量 450点
感染症検査領域では民間含め、自動化・機械化が進んでいなかった



図 1

検体採取の問題、諸外国はドライブスルー、鼻前庭検体が普及したというところ、日本はここがなかなか難しかった。検体輸送、これも輸送業者が輸送拒否をしていたという事情がある。体制としては、分散検査と集中検査という形で、日本の場合には集中ラボ化よりも分散型を選んでいったと、これは国産の大型の遺伝子検査システムがなかったこととも関係する。あと歴史として、感染症領域の軽視というところがあるのかなと思っている。例えば、腫瘍遺伝子検査でリアルタイムPCRの検査があるがこれが2,520点、一方で微生物核酸同定定量検査、例として前SARSのLAMP法検査が450点である。感染症検査領域では民間でも自動化、機械化の優先順位が低く、投資としては腫瘍のほうを重視するということがあった。

今後のことを考えると、検体の統一、容器の統一、検体輸送、自動化技術などへの投資をどう進めていくか、ここが重要だろうと思っている。

あとは乱立する検査試薬、技術の中で、リスクベース、疫学データベースに基づく有効な検査戦略等、幾つか挙げている。試薬、今選択肢はたくさんあるが、評価は不十分であり、性能、使い勝手、ロット差、我々の評価結果でも性能はばらばらである。あとはエビデンスが不十分のまま販売されていて、販売後のフォローが不十分なものもかなり多い、プライマー配列も非開示のものがかなり多いということである。これは自社のデータであるが、弊社実施のPCRのCt値のデータとA社、B社、C社と3社並べている。我々が陽性と判定できるもので同じような判定をするC社のような試薬もあるが、A社、B社のようにかなり感度が変わるということが大量の検体を当ててみると見えてくる。自由診療、研究機関などでの検査実施が広がる中、そろそろ標準化、品質精度保証のルールが必要になるだろうと考えている。

もう一つは、定性検査の限界がそろそろ議論される段階に入ってきているかなと思っている。PCR検査は現在定性検査であるので、陽性、陰性の報告になっているかと思う。ただ、一方でCt値が例えば15の患者様と35の患者様、これはウイルス量で単純計算で100万倍ぐらい違う。そうすると、高Ct値の患者様からウイルスの単離は困難であるといった報告であるとか、高Ct値の患者様、ウイルスが少ない患者様からウイルスゲノムは解析が困難であるといった報告を見ると、感染防止拡大という観点でいわゆる検出感度のいいPCR検査が唯一そしてベストな検査技術なのかということについては、議論がこれからなされていくのかなと思っている。

これは SRL の実際の Ct 値分布ということで論文に報告している。



図 2

4月のデータでCt値平均値が当社は24.9からプラスマイナス5.45と、こういったデータがある。これに対して、例えば迅速抗原検査は感度Ct25以下であれば100%、30以下でも96%の検出が可能と、そうすると全体の今80%以上が検出可能なことが我々のデータから確認できている。プラスして高感度の抗原検査ということで、高感度、定量、全自動、ハイスループット、こういった組合せがこれから実医療の中で使われ得るのではないかと。こちらの抗原検査の技術は大量生産が非常に容易であるということ、あとは熟練作業者が不要であるというところで、非常にアドバンテージはある。こちらの有効活用というのを全国的に考えるフェーズに入っているのだらうと思っている。PCRだけではなくて、迅速抗原、高感度定量抗原検査を使ったリスクベース、もしくは疫学のリアルワールドデータに基づいた検査戦略というのを立てる必要がある。

今後、日本は秋冬のインフルエンザシーズンとのオーバーラップがくる。そこに備えておく必要がある。今のインフルエンザの検査とどう融合させていくのか、こういったことも考えないと、医療現場は回らなくなってくるのではないかなということを検査メーカーとして考えている。

最後に、次のパンデミックも必ずあると考えると、民間と公的機関の早期連携が必要で、そこでパンデミックに対応可能なセントラルラボを整備し、国家標準ラボとして備えることが必要ではないかと思う。こちらで検査技術の開発、技術評価、機械化、ハイスループット、IoT化などパンデミック時に必要とされる標準的な検査技術の開発と安定的な検査提供を可能とすることで、クルーズ船のような事態が発生しても1回で処理できるような検査ラボを安全保障の観点からも保有し、このようなセントラルラボと、病院や保健所で行われる分散型の検査との連携と情報の集約が重要になってくるのだらうと考えている。

第二部 研究としての課題、今後の方向性

③疫学研究、危機管理とプリペアドネス研究

COVID-19について

中澤 港（神戸大学大学院保健学研究科）

私は自分で COVID-19 の研究や実務をやっているわけではなく、1 月 6 日からウェブサイト (<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html>) で主に原著論文のレビューを行っている。疫学と国際保健学的な立場から正確な情報を世の中に知らせようとしている。そのまとめ第 3 版に沿って発表する。

世界の概況として、昨日時点で累積患者が 1,500 万人を超え、累積死者は 60 万人を超えている。アメリカ、ブラジル、インド、ロシア、南アフリカ、加えて南米の国でかなり累積確定患者数が多い。死者は出たが封じ込めに成功したのはニュージーランドと台湾、確定患者は出ているが死者がゼロで封じ込めに成功しているのがモンゴル、ウガンダ、ベトナム、ラオス、カンボジア、パプアニューギニアなどである。ソロモン諸島、バヌアツ、ミクロネシア連邦などでは確定患者が出ていない。トルクメニスタンと北朝鮮も報告された累積確定患者数はゼロだが、本当に患者がいないのか、報告されていないだけなのかは分からない。

病原体の基礎知識のひとつとして、この COVID-19 を起こす SARS コロナウイルスで対策が難しくなった原因は、潜伏期中央値が 5 日間、発症間隔中央値が 4 日間であり、潜伏期にも感染力があるため、感染者追跡が難しい点である。二次感染の 45% は発症前に起こっているという論文が Nature 誌に報告されている。

4 月頃までは、入院後退院または死亡まで約 20 日、入院するまで約 10 日であったので、感染から死亡までは約 1 か月かかる。現状で死者、重症者が増えていないが、安心してはいけな。ワクチン、治療薬もまだ効果が確認されたものはないので、重症化すると人工呼吸器や人工心肺で延命しながら全身管理をする必要があり、その国や地方の医療水準や医療体制によって、死亡リスクが大きく異なるという点も問題である。

死亡リスクに関して、疫学的に世の中に誤解されている点をはっきり正しておく必要がある。死亡率で評価しようとするところがあるが、感染者が少ない状況で死亡率を算出しても、人口に対する死者数は低くなって当然なので、感染したときの重症度の指標としては、致命割合（CFR: Case Fatality Ratio）を用いなくてはならない。

CFR とは、確定診断がついた患者のうち、その感染が死因となって死に至る割合であり、SARS (10%) や MARS (35%) に比して COVID-19 (1~10%) は低い、季節性インフルエンザに対しては 1~2 桁大きい。メディアなどで季節性インフルエンザの CFR は 0.1% と書かれることがあるが、WHO は 0.1% 以下としている。日本のデータでは、確定診断のついた患者数は年間 1,000 万人で、年間のインフルエンザによる死者数は 2,000~3,000 人なので、CFR は 0.02~0.03% である。COVID-19 がインフルエンザと同じと思ってはいけな。ただし、COVID-19 は感染して死に至るリスクが、医療体制や年齢によって大きく変わる。また、検査体制によっても当然変わるので、CFR は重症度の指標としてあまり適切でないという論文が 2 月の時点で北海道大学の西浦先生から出されている。この論文は、代わりに IFR (Infection Fatality Risk) という指標を提唱している。これは全感染者のうちその感染が死因となって死に至る割合である。IFR

でももちろん医療体制の違い、年齢分布の違いは影響するが、検査体制の違いは吸収される。

病原性について: 感染症の重症度の指標としては CFR を用いるのが普通

- 致命割合 (CFR: Case Fatality Ratio または Risk): 確定診断がついた患者のうち、その感染が死因となって死に至る割合。
 - SARS は 10%, MERS は 35%, 狂犬病は 100%, スペインかぜは 3%, アジアかぜは 0.5%
 - 季節性インフルエンザは 0.1% 以下とされているが、0.1% ではないことに注意
 - 日本では、確定診断がついた患者数(推定値)は年間約 1000 万人、直接の死者は 2000-3000 人なので、CFR は 0.02-0.03 %
 - 分子を関連死も考慮して推定した超過死亡 1 万人で東京新聞などが報じた 0.1% は誤り
 - COVID-19 は 1-10% (季節性インフルエンザより 2 桁大きい)
 - 幅があるのは検査体制と医療体制と感染者の年齢分布が国によって違うため。
 - 韓国やシンガポールやドイツのように広範囲に検査して軽症の感染者も確定診断がつけば低くなる(韓国やシンガポールのように 20 代の感染者が多いと、より低く見える)
 - イタリアやフランスのように医療体制が整備されていないか許容量を超えるほど患者が急激に増える(これを「オーバーシュート」と呼ぶ)と高くなる(イタリアは高齢者の感染が多かったため余計に)
- 感染致命リスク (IFR: Infection Fatality Risk): 全感染者のうち、その感染が死因となって死に至る割合
 - COVID-19 の CFR は検査体制、医療体制、年齢分布依存。無症状でも感染力がある。
 - 検査体制が既知な中国のデータによると、CFR が 3-6% かつ検査で見つかった感染者が全感染者の 1 割程度と推定→ IFR は **0.3-0.6%** (Nishiura 2020 [<https://doi.org/10.3390/jcm9020419>])。
 - おそらく季節性インフルエンザの IFR は 0.005-0.01% 程度(インフルエンザに罹っても病院に行かない人や検出漏れになる人が確定診断される人の 3~4 倍いるとして筆者推定)

7/18/20

4

図 1

西浦先生らが、検査体制が既知な中国のデータから推定した IFR は 0.3~0.6% となっており、英国インペリアルカレッジロンドンのグループからの推定値では 0.8~0.9% である。季節性インフルエンザの IFR を計算すると、ごく大雑把な推定値として 0.005~0.01% 程度となるので、インフルエンザよりはるかに死亡リスクが高いと考えられる。年齢別 CFR を見ると、中国で最初の頃に報告された値として、80 歳以上の CFR が 14.8% あるのに対し、10~40 歳までは 0.2% である。日本では特に CFR が低い傾向にあったが、2009 年のパンデミックインフルエンザの値 (70 歳以上で 0.0282%、10-19 歳 0.0001%) と比べ、COVID-19 の CFR が高いことが分かる。また、データを見れば、CFR は日本とほかの国で大きく変わらないことが分かる。もちろん医療体制が整っていない場合や医療崩壊すれば高くなる。高齢者が多い国では高くなる傾向だが、桁が違うような大きな差異はない (ただしシンガポールを除く)。

若い人や基礎疾患がなくても亡くなるケースがかなりあると指摘されており、年齢と基礎疾患以外に重症化因子があることが、1 月 24 日 Lancet 誌掲載論文で報告されている。重症化因子の後ろ向きコホート研究から、血栓形成、d-dimer が高いこと、さらに直接的に血栓が死亡患者から検出されたことで、血栓形成の影響が大きいこと、リンパ球が減少している人だと重症化リスクが高い、サイトカインストームが起こることが重症化の本態だという説などが出ている。

感染力の指標は、再生産数である。1 人の患者が治癒までに平均して何人に二次感染させるか、という指標である。流行当初、全員が感受性のときに 1 人患者が入ったときの再生産数が基本再生産数、その後対策したり感染が広がって免疫がついた人が増えると、実効再生産数となる。

再生産数が 1 未満の場合、流行は自然に終息する。麻疹は飛沫核感染し、再生産数は 12~18 程度である。COVID-19 の再生産数は、WHO が最初に 1.4~2.5 と推定し、その後最大の値では 6.47 とする推定値など様々な値が報告されたが、平均すると 1~2.5 程度である。ロックダウン中や対策が進めば当然 1 を下回る。重要なことは、基本再生産数のレベルでも分散が極めて大きいことである。K. Grantz らの Dispersion vs. Control 以来、ばらつきが非常に大きく、二次感染者ゼロの人でもかなりいながら、多くの人に同時に感染する人もいるという論文がいくつも報告

されている。分散が大きい理由として、スケールフリーな感染経路があるのではないかと考えられている。西浦先生らの論文で、クラスターにおいて二次感染者数の分布がゼロの人が多い一方で、8あるいは10などの人もいるというばらつきの大きさから、スケールフリーな感染経路があるだろうということが示唆されている。それは恐らく3密環境でのマイクロ飛沫の滞留によるクラスター感染ではないかと考えられ、日本はそれに基づいた対策が講じられてきた。マレーシアも同じことを政府がアピールしている。それに加えて、もちろんインフルエンザと同様なランダムリンクな感染経路もあり、これに対しては手洗いなど衛生行動、社会距離の確保が防護に有効である。それらは文化によって異なる。この経路は飛沫感染、2メートル以内の対面でマスクなしの会話や、接触感染、飛沫や唾液がついた手や物を触ると起こるというものである。

SARS-CoV-2 の感染経路と感染力

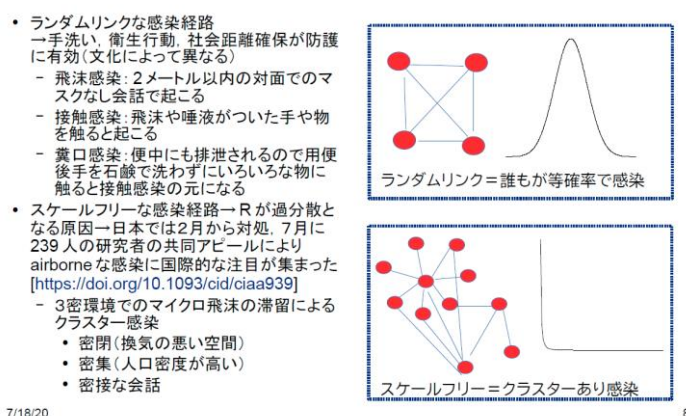


図 2

検査については、いずれも完璧ではない。専門家会議で尾身先生が仰っていたことと近いが、RT-PCRの目的は概ね4種類のケースが考えられ、目的に応じてやるべきである。

これから重要なのは、Digital Contact Tracingを進めることである。手作業でのContact Tracingは追いつかなくなる可能性が高い。積極的疫学調査で検出した濃厚接触者の隔離を徹底することが非常に重要である。検査より隔離が重要であり、自己隔離できる状況を整えられれば、ロックダウンしなくても実効再生産数Rを1未満にできる可能性が幾つかの論文で指摘されている。追跡できないとそれは不可能なので、追跡が極めて大事であると言われている。オックスフォード大フレイザー教授のグループが発表したScience誌の論文で、スマホアプリを使ったDigital Contact Tracingによって濃厚接触者を効率よく検出でき、その濃厚接触者を隔離することでRを1未満にできる可能性が示されている。この知見に基づいて日本では新型コロナウイルス接触確認アプリCoCoAをリリースしたが、新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）が80%程度の自治体でしか稼働してない現状ではうまく動かない可能性があり、それは問題である。

Digital Contact Tracing の有効性

- 感染者が増えたとき、タイプBの検査が継続困難になるのは、手作業で積極的疫学調査をし、感染者の過去の行動を遡って調べ、濃厚接触者を見つけていくための保健所等のマンパワーが足りなくなるから。
- もし、簡単に濃厚接触者が見つければ、蔓延後でもタイプCの検査よりタイプBの検査の方が効果的に感染者を検出できるので、優先順位は高い。
- 解決策はスマホアプリなどで収集したビッグデータを使うこと
 - 中国は北京五輪の頃からGPSトラッキングや街頭のカメラデータによる情報収集を強化してきたと言われている。BaiduのGPSデータを使った移動量データがインベリグループ第11報で使われている
 - 韓国には強力な法律があり感染者のスマホの位置情報記録を抽出しアプリで見えるように公開している(4/9のクローズアップ現代プラスでも紹介されていた)
 - シンガポールはBluetoothを使ってTraceTogetherというソフトがインストールされているスマホ同士が近接したスマホ個体と時間の情報(位置情報なし)を21日間スマホ内に記録しておき、感染が判明した人のスマホの記録から同じソフトがインストールされたスマホ所持者のうちの濃厚接触者を見つけることができる。インストール割合が低く再流行を防げなかった
 - AppleとGoogleが共同でiOSとAndroidにTraceTogether同様にBluetoothを使って位置情報も個人情報も含まない近接情報保存のAPIを実装し、1国1アプリ開発許可。
 - オーストラリアとスイスは早期にアプリをリリース
 - UKは当初独自アプリを作ってGithubで公開していたが性能不十分だったため、Apple/GoogleのAPIを使ったアプリへ移行
 - ドイツもApple/GoogleのAPIを使ったアプリをGithubで開発
 - 日本はCOCOAとして6月リリース。HER-SYSという患者データベースとリンク
- ScienceにOxford UnivのFraser教授のグループが発表した論文(Ferretti et al., 2020 [<https://science.sciencemag.org/content/368/6491/eabb6936>])で、スマホアプリを利用したdigital contact tracingをすれば、濃厚接触者が効率よく発見され、その人たちが隔離されればロックダウンしなくても感染を抑え込める理論的可能性と倫理的検討が示された

7/18/20

12

図 3

疫学的には未だ十分に有効な薬として決まったものはないので、NPIs (Non-Pharmaceutical Interventions) を実施している。ロックダウンが一番厳しい措置である。英国インペリアルカレッジロンドンのグループから、NPIs の効果をシミュレーションした結果が報告されている。休校などの緩い行動制約による Mitigation (緩和) と外出禁止や都市機能封鎖の強い行動制限による Suppression (抑制) を比較したところ、Mitigation は長期間行っても医療的対処上限を超えてしまい、しかも2度目の流行で死者が多発することが示唆されている。Suppression が必要であり、一時的に Suppression で感染者を激減させなくてはならないという結果になっている。さらにこの論文では、Suppression を何度も繰り返す必要があることが述べられている。完全に抑え込み感染者ゼロが2週間続く終息まで達しないと、Suppression を何度も繰り返す必要がある。このことを理解せずに自粛などの政策を採ると、2度目の Suppression が難しくなり、大きな問題だと思う。

各国政府による 13,000 以上の政策を分類したオープンなデータベースがコロナネットにまとめられている (<https://www.coronanet-project.org/>)。各国異なる政策が採られており、それによって帰結が違ふ。政策の違いが出る要因として、年齢構造が挙げられる。低中所得国は一般に若い人が多いので IFR は低くなるが、高所得国は高齢化が進んでいるので医療水準が高くて IFR が高くなりがちである。従って、高所得国はなるべく感染者を抑える政策を採るモチベーションがある。

経済活動への制約を政府が避けたい程度も国によって違ふ。社会的格差も国によって状況は違ふ。低中所得国が採り得る戦略は二極分化する傾向がある。COVID-19 程度の IFR であれば、他の死因とあまり変わらないので経済的制約はせず、早期に集団免疫を確立するという戦略があり得る。逆に、侵入したら治療できないので完全に排除、最初から入れないという戦略もある。どちらも採った国がある。

やや雑にまとめると、ほぼ対策しなかったのはブラジルであり、新規感染者数は指数増加を続け、最近やや傾きが緩く指数増加ではなくなってきた。

NPIs を採った国も幾つかある。米国とインドは一旦ロックダウンしたが新規感染者が減らず、制約解除後に指数増加となった。弱い制約でロックダウンしなかったスウェーデンは、最近にな

り新規感染者が減少傾向にある。ロシアなど多くのヨーロッパ諸国は新規患者がかなり減ってからロックダウンを解除した。ただし、地域クラスターは散発しており、抑え込むには至っていない。

3 密予防を含む NPIs を行ったのが日本とマレーシアである。日本は感染者が十分に減る前に「接触 8 割減」を解除してしまったため、6 月以降は指数増加している。

韓国、ドイツ、アイスランドなどは広範な検査と接触追跡、隔離を広くやったことにより、終息はしていないが累積感染者数を低く抑え込んでいる。ニュージーランドと台湾はそれに加えて終息するまで行動制限と検疫を継続し、新規感染者をゼロにできた。

モンゴル、ウガンダ、ベトナム、ラオス、カンボジアは、行動制限と検疫をかなり早期から導入したことによって死者をゼロにできた報告されている。侵入したら対処できない前提で厳密な検疫と国境封鎖を 2 月には既にやっていた南太平洋諸国は、そのおかげで死者がゼロであった。

各国のとした戦略の類型と帰結(やや雑)

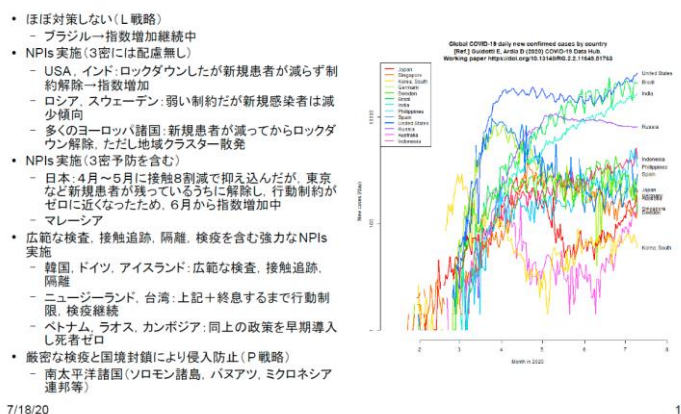


図 4

Digital Contact Tracing の有効性

- 感染者が増えたとき、タイプBの検査が継続困難になるのは、手作業で積極的疫学調査をし、感染者の過去の行動を遡って調べ、濃厚接触者を見つけていくための保健所等のマンパワーが足りなくなるから。
- もし、簡単に濃厚接触者が見つければ、蔓延後でもタイプCの検査よりタイプBの検査の方が効果的に感染者を検出できるので、優先順位は高い。
- 解決策はスマホアプリなどで収集したビッグデータを使うこと
 - 中国は北京五輪の頃からGPSトラッキングや街頭のカメラデータによる情報収集を強化してきたと言われている。BaiduのGPSデータを使った移動量データがインベリグループ第11報で使われている
 - 韓国には強力な法律があり感染者のスマホの位置情報記録を抽出しアプリで見えるように公開している(4/9のクローズアップ現代プラスでも紹介されていた)
 - シンガポールはBluetoothを使ってTraceTogetherというソフトがインストールされているスマホ同士が近接したスマホ同士と時間の情報(位置情報なし)を21日間スマホ内に記録しておき、感染が判明した人のスマホの記録から同じソフトがインストールされたスマホ所持者のうちの濃厚接触者を見つけることができる。インストール割合が低く再流行を防げなかった
 - AppleとGoogleが共同でiOSとAndroidにTraceTogether同様にBluetoothを使って位置情報も個人情報も含まない近接情報保存のAPIを実装し、1国1アプリ開発許可。
 - オーストラリアとイスラエルは早期にアプリをリリース
 - UKは当初独自アプリを作ってGithubで公開していたが性能不十分だったため、Apple/GoogleのAPIを使ったアプリへ移行
 - ドイツもApple/GoogleのAPIを使ったアプリをGithubで開発
 - 日本はCOCOAとして6月リリース。HER-SYSという患者データベースとリンク
- ScienceにOxford UnivのFraser教授のグループが発表した論文(Ferretti et al., 2020 [https://science.sciencemag.org/content/368/6491/eabb6936])で、スマホアプリを利用したdigital contact tracingをすれば、濃厚接触者が効率よく発見され、その人たちが隔離されればロックダウンしなくても感染を抑え込める理論的可能性と倫理的検討が示された

図 5

疫学的には未だ有効な薬として決まったものはないので、NPIs (Non-Pharmaceutical Interventions) を実施している。ロックダウンが一番厳しい措置である。英国インペリアルカレッジロンドンのグループから、NPIs の効果をシミュレーションした結果が報告されている。休校などの緩い行動制約による Mitigation (緩和) と外出禁止や都市機能封鎖の強い行動制限による Suppression (抑制) を比較したところ、Mitigation は長期間行っても医療的対処上限を超えてしまい、しかも 2 度目の流行で死者が多発することが示唆されている。Suppression が必要であり、一時的に Suppression で感染者を激減させなくてはいけないという結果になっている。さらにこの論文では、Suppression を何度も繰り返す必要があることが述べられている。完全に抑え込み感染者ゼロが 2 週間続く終息まで達しないと、Suppression を何度も繰り返す必要がある。このことを理解せずに自粛などの政策を採ると、2 度目の Suppression が難しくなり、大きな問題だと思う。

各国政府による 13,000 以上の政策を分類したオープンなデータベースがコロナネットにまとめられている (<https://www.coronanet-project.org/>)。各国異なる政策が採られており、それによって帰結が違ふ。政策の違いが出る要因として、年齢構造が挙げられる。低中所得国は一般に若い人が多いので IFR は低くなるが、高所得国は高齢化が進んでいるので医療水準が高くても IFR が高くなりがちである。従って、高所得国はなるべく感染者を抑える政策を採るモチベーションがある。

経済活動への制約を政府が避けたい程度も国によって違ふ。社会的格差も国によって状況は違ふ。低中所得国が採り得る戦略は二極分化する傾向がある。COVID-19 程度の IFR であれば、他の死因とあまり変わらないので経済の制約はせず、早期に集団免疫を確立するという戦略があり得る。逆に、侵入したら治療できないので完全に排除、最初から入れないという戦略もある。どちらも採った国がある。

やや雑にまとめると、ほぼ対策しなかったのはブラジルであり、新規感染者数は指数増加を続け、最近やや傾きが緩く指数増加ではなくなってきた。

NPIs を採った国も幾つかある。米国とインドは一旦ロックダウンしたが新規感染者が減らず、制約解除後に指数増加となった。弱い制約でロックダウンしなかったスウェーデンは、最近になり新規感染者が減少傾向にある。ロシアなど多くのヨーロッパ諸国は新規患者がかなり減ってからロックダウンを解除した。ただし、地域クラスターは散発しており、抑え込むには至っていない。

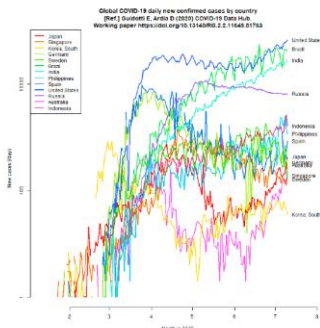
3 密予防を含む NPIs を行ったのが日本とマレーシアである。日本は感染者が十分に減る前に「接触 8 割減」を解除してしまったため、6 月以降は指数増加している。

韓国、ドイツ、アイスランドなどは広範な検査と接触追跡、隔離を広くやったことにより、終息はしていないが累積感染者数を低く抑え込んでいる。ニュージーランドと台湾はそれに加えて終息するまで行動制限と検疫を継続し、新規感染者をゼロにできた。

モンゴル、ウガンダ、ベトナム、ラオス、カンボジアは、行動制限と検疫をかなり早期から導入したことによって死者をゼロにできた報告されている。侵入したら対処できない前提で厳密な検疫と国境封鎖を 2 月には既にやっていた南太平洋諸国は、そのおかげで死者がゼロであった。

各国のとした戦略の類型と帰結(やや雑)

- ほぼ対策しない(L戦略)
 - ブラジル→指数増加継続中
- NPIs実施(3密には配慮無し)
 - USA、インド:ロックダウンしたが新規患者が減らず制約解除→指数増加
 - ロシア、スウェーデン:弱い制約だが新規感染者は減少傾向
 - 多くのヨーロッパ諸国:新規患者が減ってからロックダウン解除、ただし地域クラスター散発
- NPIs実施(3密予防を含む)
 - 日本:4月～5月に接触8割減で抑え込んだが、東京など新規患者が残っているうちに解除し、行動制約がゼロに近くなったため、6月から指数増加中
 - マレーシア
- 広範な検査、接触追跡、隔離、検疫を含む強力なNPIs実施
 - 韓国、ドイツ、アイスランド:広範な検査、接触追跡、隔離
 - ニュージーランド、台湾:上記+終息するまで行動制限、検疫継続
 - ベトナム、ラオス、カンボジア:同上の政策を早期導入し死者ゼロ
- 厳密な検疫と国境封鎖により侵入防止(P戦略)
 - 南太平洋諸国(ソロモン諸島、バヌアツ、ミクロネシア連邦等)



7/18/20

16

図 6

クラスター対策班での経験

水本憲治（京都大学大学院総合生存学館）

本日は、専門家としての仕事、リアルタイムスタディと日本人チームの現状、クラスター対策関連の仕事、自主努力の限界と持続可能な体制にする方策、といったことをお話ししたい。

私は 2009 年に発生した新型インフルエンザ A (H1N1) pdm09 が流行したとき、厚労省で医系技官として人事交流で働いていた。そのとき、医療体制や感染拡大防止策、検疫、ワクチン、などを担当させて頂いた。その経験から肌身を感じたことが、国内で感染症疫学、特にリスク推定をする方がおられない点である。私が被害想定を担当であったときのカウンターパートが西浦先生であったことから、2012 年以降は西浦先生に研究指導をして頂いた。その後は数理モデル研究などを含めたトレーニングを続け、約 1 年前に日本でポジションを取れたため戻ってきて、現在は京都大学の白眉センター／大学院総合生存学で研究を行なっている。約 8 年間、感染症政策への科学的根拠の導入ということだけを目的に対応してきた。

コロナについて、ほぼ私が分析をしてパブリッシュしたペーパーが 15 本あり、うち 12 本がアクセプトされ 3 本が査読中である。ペーパーの 1 つは、ダイヤモンドプリンセスのデータを使って無症候患者の感染者の割合を推定したもので、グーグルスカラーでは現在 700 近いサイテーションを受けている。

私の研究事例について説明する。武漢で死亡リスク推定が高いのは、院内感染や医療崩壊の原因によるのではないかと報告した。また、私は 1 人教室の PI となるため、国際共同研究チームで研究を進めており、例えばペルーのデータを使い、高齢者ほど男性の致命割合が高いことや、中国のデータを使い感染時の死亡リスクを 0.1–0.2% 推定したり、といった研究を行なっている。し血清抗体価調査のシステムティックレビューによると、結果が 0.02~0.78 という値であるため、ほぼ一致しているのではないかと思う。死亡リスク推定で、イタリアのデータを使い、例えば人口密度や人口当たりの患者数が死亡リスクを高めているのではないかと、といったことや、検査の陽性率自体は色々な報告があったものの、それ自体は死亡率の高さとは関係していないと報告した。スペインのデータも使って同じようなデータを分析も行なった。日本のデータを使った研究としては、国内のコロナ PCR 陽性患者数は初期流行を反映していないことを 2 月~3 月上旬までのデータを使って報告した。

我々の専門分野の 1 つとして、新興感染症が起こったときに、リアルタイムにリスク分析を行なうリアルタイムスタディがある。地域での流行リスクや移入リスクや死亡リスク、いつ感染流行が終わるのかといった、そういったリスク推定を行なう。リアルタイムスタディをする 1 つの理由は、早期探知・把握しリスクを推定し提示することで、適切なインターベンションにつなげることである。流行中の推定には様々なバイアスの影響を受けるため、それらを調整し補正しながら推定していく。

日本人チームによるリアルタイムスタディの取組実績を抜粋すると、コロナの前までは西浦先生の教室と私の 1 人教室だけであった。

日本人チームによるリアルタイムスタディへの取り組み実績(抜粋)

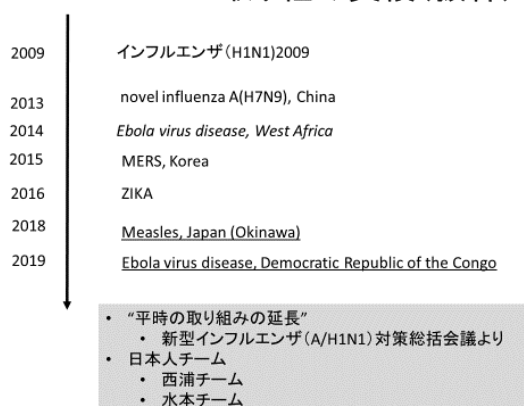


図 1

クラスター対策班でどういった対応をしてきたのかを申し上げる。科学的根拠を作成し、専門家会議などへ提示と共に、コンサル（医系技官等）のコンサルを行なっている。医系技官は世界最強のコンサル軍団だと思っているが、彼らに助言するというような仕事もしていた。加えて、即時対応、例えば 1 日単位でなく、1 時間、2 時間といった短時間に、リスク推定やリスク分析やシミュレーションの要請があり対応することになる。2009 年との違いは、厚労省内にクラスター班ができたことである。大学からは、押谷チームと西浦チームの存在が大きかった。また、能動的にそういったチームが科学的根拠を作成して提示をしていたことが大きな違いである。コンサルのコンサルをできていた点も大きい。恐らく国内の感染症数理モデル研究者で、コンサルのコンサルをできる位、医学・公衆衛生の知識を持ち、行政官とコミュニケーションを円滑にでき、即時対応でリスク推定をできる人は殆どいないが、西浦チームが担っていたことが 2009 年との大きな違いと言える。

私に対策班関連で携わっていたプロジェクトが 27 件ある。2 月下旬から厚労省で働いていた中で、まず初めに ECMO のシミュレーションができるか検討した。また、血清療法を使えるかどうか、早期探知が可能かどうか、などを色々なデータを使って分析を試みた。約 73 日間にわたり、およそ 8 時～26 時の勤務時間であった。約 100 日間、自分の京都の自宅で寝ていない状況が続いており、対策班の間は、自身の本業の研究はほぼ止めていた。感染症数理モデル等を用いてリスク解析をする西浦チームメンバーの中にいた PI は、私を含めて 3 名であった、ただ、私は 1 人教室で国際共同チームを組んでおり海外にデータを持ち出しできないので、日本分析を推進できる余力はなかった。数理モデルによる分析を行なうにあたって、持続可能性は低い。私は 1 人教室体制であり、雇用側の大学へのメリットは無い。個人としては、これまでは 1 週間に 1 本以上の論文を投稿していたが中断せざるを得なかった。自由な研究時間を求めて日本に戻ってきたのだが、コロナへの対応に追われ、また、さがけ等の予定していた研究費申請機会も逃してしまった。

コロナに関しての論文業績があり、論文投稿料だけでもかなりの額になったが、感染症疫学・感染症数理モデルへの分野の評価が低いという印象が強く残る。JST の J-RAPID を獲得させていただいた一方で、AMED では一次審査で落ちてしまった。また、研究費募集は、流行後しばらく

くしてからなので、流行開始早期に実施する我々のようなリスク推定研究には研究費獲得機会が少ない。研究者の自助努力に求める体制には限界がある。また、厚労省内で担当したような実用的・実践的なリスク推定は論文にあまりつながらない。コンサルのコンサルをするような体制や、政策課題に対しての科学的根拠を作成するために厚労省内にモデリングユニットを作るのが良いと思うが、無理ならば研究機関で複数人を確保する体制を構築頂き、あとは人事交流するのが望ましいのではないかと思います。今回のような感染症数理モデルを活用したリスク推定を専門でPIをやっているのは日本で3名と非常に少ない。また、研究計画の妥当性・必要性を審査できる人が殆どいない状況と思われる。研究計画を公募する研究開発は重要だが、感染症数理モデルを用いたリスク推定を専門とできるには5年単位の時間がかかり、その育成・成長には、これまで個々の自主努力に頼ってきたところが大きい。今回の厚労省での対応で有用だったのは、実用的・実践的課題への対応であったのは明らかだ。実用的・実用的な課題に対応できる人材育成こそが大事で、その体制を持続・発展するようなサポート体制を何とかして頂きたい。

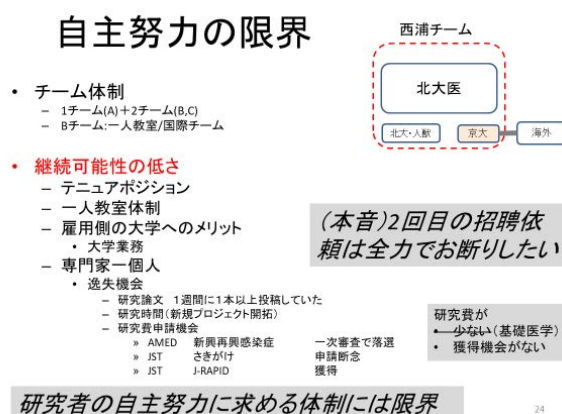


図 2

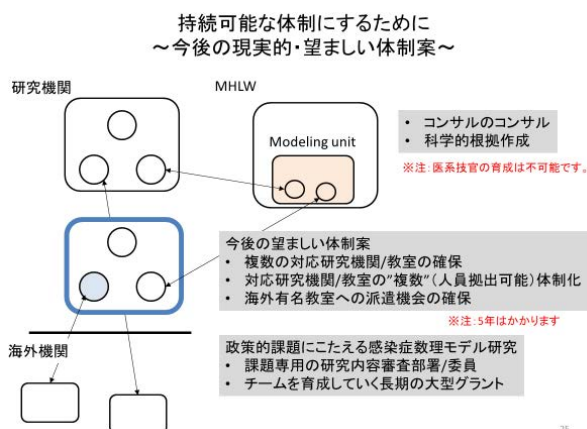


図 3

クライシスマネジメントとプリペアドネスの研究：公衆衛生危機管理学

齋藤智也（国立保健医療科学院健康危機管理研究部）

本日は、クライシスマネジメントとプリペアドネスについて話題提供を行なう。私は、2011 年～2014 年に厚生労働省に出向し、感染症の危機管理を担当した。その後、国立保健医療科学院に移り、公衆衛生危機管理の中でも感染症の危機管理に取り組んできた。

今回の COVID-19 対応について、1 月終わりにチャーター便が帰ってきた際、2 週間の滞在受入れを科学院の寄宿舍で行ない、その際に科学院対策本部の運営をやってきたのが最初である。その後、厚労省のクラスター対策班に入り、現在も活動を続けている。

厚労省を離れてから 6・7 年かけてやってきたことの 1 つが、新型インフルエンザ等対策ワークショップである。2009 年の新型インフルエンザの際、パンデミックを経験された方は多数いらっしゃると思うが、その後 10 年間、新型インフルエンザ対策で何をやってきたかをご存じの方は、あまりいないかと思う。私は、いわゆる人材育成として、地方自治体とそれにアドバイスをする立場の医師、看護師というのを養成するワークショップを演習形式で続けている。厚労省で年 1 回ワークショップを行なうが、各都道府県・市・区の方にご参加いただき、さらに同じ教材を使って、各県で独自の研修をやって頂くところもある。

本日は危機管理の中でもプリペアドネス、事前準備について特にお話しさせて頂く。特に重要なことは、何が起きるか、というシナリオを考えていくところだと思う。今回 COVID-19 の教訓について言いたいことは山ほどあるが、1 点に絞って、我々は正しくパンデミックのシナリオを考えていたのかという点についてお話しする。

危機管理のサイクル

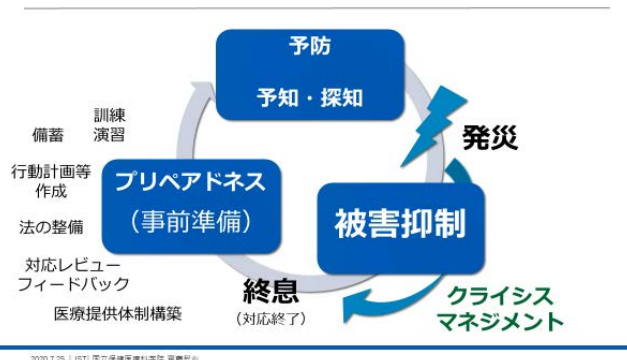


図 1

我が国のパンデミック対策は、2009 年の教訓を踏まえ、当時も今で言うところのフィジカルディスタンスと言われる手法を行なっていたが、法的根拠が乏しかった。法整備をきちんとするため、新型インフルエンザ等対策特別措置法が 2012 年 4 月に成立し、2013 年 4 月に施行された。今回の新型コロナ対策でも使われ、緊急事態宣言などもあったのでよくご存じと思うが、過去 5・6 年でその内容を知っている人は残念ながら殆どいなかった。この特別措置法に基づき、政府行動計画の作成や、年 1 回の政府対策本部訓練を実施したりしてきた。

特措法の5つの意味

1. まん延防止策としてのソーシャルディスタンス
 ⇔ 感染症法：感染者、汚染された場所に対して入院・消毒を行う
 ・ 不特定多数への措置（外出自粛要請、施設・催し物の制限）
2. 政府一体となって対応
 ・ 対策本部設置、基本的対処方針
3. 事前準備 (Preparedness)
 ・ 行動計画・BCP、備蓄、訓練
4. 医療体制の臨時拡張(surge capacity)を行う
 ・ 臨時の医療施設
5. 社会的優先順位付けによる予防接種を行う
 ・ 特定接種、住民接種

2020.7.25 / 5/21 国立感染症研究所 提言第4号

図 2

この特措法は大きく5つの意味があると考えている。まず、蔓延防止策としてのソーシャルディスタンスあるいはフィジカルディスタンスを、根拠を持って行うことができることである。今回は外出自粛要請や施設・催物の制限という形で行なわれたため、皆さんご記憶かと思う。また、政府一体となって対応するために政府に対策本部を設置したり、基本的対処方針を折々出して対策・調整を行なうことが出来る。事前準備をするための法律、行動計画の策定が義務付けられ、備蓄や訓練も法に基づいて行われるようになった点で、非常に大きな役割を果たしている。医療体制の臨時拡張のためのサージキャパシティも含まれる。プレハブのような臨時の医療施設を一時的に医療施設として使えるような措置である。最後に、新型インフルエンザのようなワクチンが用意できるものについて、社会的優先順位づけによる予防接種を行うことが含まれている。

特措法の下に政府行動計画が作られたが、基本的な考え方として、「柔軟性」が重視されている。2009年の反省の1つが、いわゆるH5N1型が蔓延するシングルシナリオを考えて2009年まで待ち構えていたら、実際に起きたのは全然違うものだったという反省がある。実際に発生する新型インフルエンザ等の病原性、感染力など、ウイルスの特徴を予測するのは不可能である。そこで、毒性の高い新型インフルエンザへの対応を念頭に置きつつ、病原性が低いものなどにも柔軟に対応できるように、対策の選択肢というのを政府行動計画に一通り書いておき、それに基づいて準備を進め、いざ起きたときには基本的対処方針の中で、行動計画に示された選択肢の中から具体的に実施すべき対策、ウイルスの性質に合った対策を選択して進めていこうと考えた。特措法のお陰で、パンデミック対策について、ここ6・7年に亘って意識が保たれ、政府一体となった対策本部の設置や訓練が行われてきた。緊急事態宣言措置や、それを運用する枠組みが国や自治体にあった。外出自粛要請や施設の使用制限についても法的根拠を持って実施することができた。良い面はあったかと思っている。

しかし、新型インフルエンザ等対策としてやられてきたことが、今回のコロナに本当に活かされてきたかという点、色々と反省や、もっとできなかったものかと思うところはたくさんある。特措法を新型コロナが起きたときに使うかどうかという話になったが、最初に問題になったのは、特措法上で対象となる疾患が2つあり、1つが新型インフルエンザで、もう1つは感染症法で言う新感染症というカテゴリ、簡単に言うと病原体が不明であるがヒトからヒトへ感染しているよ

うな感染症であった。今回の新型コロナウイルスは、SARS-CoV-2 という病原体が分かっているものであり、法律上このカテゴリに入らない。そこで、特措法の対象としてすぐに入れない問題があった。特措法の対象になるほどの感染症なのか、について色々と議論がある中で、結局3月14日に法改正を行ない、対策本部が3月26日に設置され、特措法が使えるようになったもので、出だしが遅れてしまったと言える。

もう1つの大きな問題は、あまりにもインフルエンザと違う感染症であったことである。法律としては、色々な病原性や毒性を想定したインフルエンザ、パンデミックを起こす感染症を予期しており、新感染症という全く新たな病気も予期していたが、やはりインフルエンザに意識が寄った対策になっていた点は否めない。今回のパンデミックは病原性、感染性も高く、致死性も高いもので、高齢者では高い死亡リスクがあるが、よく動き回る若者は軽症や無症状でウイルスをまき散らしてしまう。そういう非常に嫌らしいタイプの感染症であり、インフルエンザとは考え方が異なるものであった。

クラスター対策のサージキャパシティとして、インフルエンザはもともとリンクが追えない人が出てきたところで、それ以上あまり追わないという考え方で対策を考えていた。インフルエンザの流行の特徴は、均一に皆に広めていく特徴があった。一方、COVID-19はクラスターを一部の人が作ってしまい、連鎖していく。スーパースプレッドイベントが連鎖していくタイプである。ジェネレーションタイムの長さもあり、クラスターを追いかけて連鎖を潰すことで制圧できるのではないかという考え方はある。そこで、しつこくクラスターを追いつける対策を取ることになったが、長期間に亘って接触者調査を行なう対策はあまり想定されておらず、そのためのキャパシティが考えられていなかった。検査需要の見積りは、これまでの新型インフルエンザ対策の中での議論では殆ど無く、数の拡張がかなり遅れている。新型インフルエンザの場合には、外出自粛要請をやったとしても2週間程度だろうと言う読みであったが、今回の緊急事態宣言では、最も長いところでは2ヵ月間近くシャットダウンすることになってしまった。すると、これまで考えられていたような、金銭的補償は行わない、との前提では物事が動かせない現実があった。

色々と対象疾患を広げておくべきだったのではという議論もある。「新感染症」が含まれているので様々な感染症のタイプを議論すべきであったが、実際には新型インフルエンザ対策だけで精一杯で、新感染症になると、こんなにすごいシナリオもありえるのではないかと色々な話が出てきて、議論が拡散し何も進まないリスクがあった。そこで、まずは新型インフルエンザ対策を固めるべきだろうという考えで、新型インフルエンザに特化した研修などを行ってきたのが実情である。振り返ると、その中で本来の柔軟性が失われてきてしまっていたのだと思う。

新型インフルエンザでは色々な枠組みで合意していたが、新型コロナでは話が違う、ということで振出しに戻るような話もあったと聞いている。いずれにしろ、パンデミックを考えると、流行のシナリオランドスケープを再整理して議論しておく必要があったと思う。

これまで、パンデミック対策として新型インフル対策という基盤を作ってきたが、今回コロナに対しどの程度使えていたのかはきちんと検証する必要がある。議論の方法も再構築する必要がある、従来は過去のあの事例の時はこうだった、2009年のときはこうだったという過去問をひたすら解くやり方であったが、今後はあり得るシナリオを分析し、その中でどういう対策が求められる可能性があるか、それに対して我々のリソースやギャップは何なのかをきちんと議論していく必要があると改めて思う。

まとめ

- 新型インフル対策の基盤がいかにかかれたか検証する必要がある。
- パンデミック対策の議論の方法を再構築する必要がある。
 - シナリオランドスケープの構築
 - 事前のより広範なシナリオ分析が必要
 - 求められる可能性のある対策とギャップ分析
- 備えるためのfixedシナリオは構築するが、常にプリペアドネスの拡張性を認識する

2020.7.25 / JST 国立保健医療科学院 提言第6号

図 3

本日は、クライシスマネジメントとプリペアドネスについて話題提供を行なう。私は、2011 年～2014 年に厚生労働省に出向し、感染症の危機管理を担当した。その後、国立保健医療科学院に移り、公衆衛生危機管理の中でも感染症の危機管理に取り組んできた。

今回の COVID-19 対応について、1 月終わりにチャーター便が帰ってきた際、2 週間の滞在受入れを科学院の寄宿舍で行ない、その際に科学院対策本部の運営をやってきたのが最初である。その後、厚労省のクラスター対策班に入り、現在も活動が続けている。

厚労省を離れてから 6・7 年かけてやってきたことの 1 つが、新型インフルエンザ等対策ワークショップである。2009 年の新型インフルエンザの際、パンデミックを経験された方は多数いらっしゃると思うが、その後 10 年間、新型インフルエンザ対策が何をやってきたかをご存じの方は、あまりいないかと思う。私は、いわゆる人材育成として、地方自治体とそれにアドバイスをする立場の医師、看護師というのを養成するワークショップを演習形式で続けている。厚労省で年 1 回ワークショップを行なうが、各都道府県・市・区の方にご参加いただき、さらに同じ教材を使って、各県で独自の研修をやって頂くところもある。

新型コロナと政治・科学

牧原 出（東京大学先端科学技術研究センター）

私の専門は政治学、行政学である。他にも公共政策論や地方自治も扱っている。

特に最近では、現政権の分析を、オーラルヒストリーを応用することで進めている。安倍一強と言われてきた中で、徐々に政権のチームが分裂して弱くなっているところでコロナの問題が出てきたと言える。緊急事態宣言が出ると、大学は閉まってしまったため、多くの政治学研究者は自宅で塾居状態となり、この問題についての議論が進まなかった。ところが、特に感染症の専門家会議が矢面に立ち、世の中の批判にさらされていた。特に有名な論者が、有識者会議は信用できない、などと簡単に SNS に書いておられる点を非常に危惧し、論座というウェブ雑誌に論説を寄稿した。

前のめりという言葉が、現在色々な場で使われているが、私が最初にしたと思う。専門家のチームが何故ここまで積極的に発言しなければいけないのか、について政権の官邸主導がかなり混乱している点との対比で論じた。専門家の方々にも受け入れて頂き、尾身先生は様々な場で前のめりという言葉を使って頂き、新聞でも前のめりという言葉が出るようになった。これを書いた後、クラスター対策室に行ったり、厚労省にお邪魔したり、実際にいろいろお話しする機会があった。当時、専門家の方々にお会いし、専門家会議の枠ではなくて、新型インフルエンザ等の対策有識者会議を使い、そちらの分科会なり有識者会議本体なりで議論した方が良いのではないかと思し上げ、色々な場でそのように書いた。結果的にそういう流れになったのではないかとと思う。そうした形での政治学の役割もあると考えている。

私はもともと官僚制の研究が主であったため、専門家がいかに政策決定に関われば良いのか、そのための制度設計は何かについて、現場インタビュー的なところも含めてやらせて頂いた。政治学から見て政治と科学の現状をどう見ればいいのか、に関する研究はここへきてようやく出てきているところである。各国の対応は情報が少なく、最終的な評価として政策が成功したか失敗したかについて、これからの対応を見なければ良く分からないところもあるため、ようやく研究が出始めている段階である。しかし、全体として言えることは、例えば東日本大震災のような大きな災害と比べて、専門家の役割が大きいことである。震災復興であれば、都市計画や土木など、色々な人々に関わるが、それぞれの持ち場はかなり限定される。一方で新型コロナは、感染症対策が決定的に重要である。色々な専門分野の中で、感染症対策を最重要視した上での意思決定メカニズムが必要となっている。これに対して、他の専門分野特に経済学者から異論、反論が続出し、PCR 検査と沢山やれば良いといった、現実が分かっている、あるいは専門知識のない議論も出てきている。カントは学部間の闘争と言ったが、それがまさに日本だけでなく世界に生じていると言える。

もう1つ見なければならない点は、政治の側が待ち構えていることである。専門家が色々なことを言うと、都合のいい結論を政治は待っている。特に緊急事態宣言が解除された後、色々な議論が出た中で強く感じた。感染症が専門でない人たちがこの問題に対して積極的に発言することは極めて危険だと思った。

一方で、市民側の苛立ちはかなりある。これをあまりカウントしてない方が多いように思うが、現実にはますます昂進している。政治や科学に対して不信感をもったり、非難をぶついたりする。新型コロナの前に、アメリカのトランプ大統領の選挙での当選でよく言われることだが、ポピュ

リズムが大きく出てきており、市民の苛立ちを政治が上手くすくい上げ、支持に回すということがあった。残念ながら、コロナに関しては、いくら政治が自分の支持に使おうと思っても、ポピュリストは上手くいっていない。ブラジル、アメリカが典型だが、ポピュリズムというのは少し前の時代、世の中が安定した時代の産物なのかもしれないが、世論が出ると動かざるを得ない。ツイッターでハッシュタグがつき、皆がリツイートすると、その方向に政権が動いてしまう。

政治と科学の現状

- ①専門家優位と専門分野間の潜在的葛藤
感染症対策優位の意思決定メカニズム出現
他の専門分野から異論・反論続出
“Der Streit der Fakultäten”(E. Kant)
- ②そこに待ち構える政治
→都合のよい結論を出す「専門家」を待ち構えている
- ③市民の側のいらだち
ますます昂進し、政治と科学への非難へ向かう
→ポピュリズムと政治の側の混乱と乱用？

6

図 1

ここまでに見えてきたことをいくつかお示しする。まず、過去を振り返り、何故成功したのか、なぜ失敗したのか、について。感染症として、政治の責任体制として、或いはドイツのメルケル首相のように自身がもとは科学者である場合など政治側が科学リテラシーを非常に強く持っていると言われている。また、これから何が起ころうか、といういわゆるアフターコロナの議論があり、色々なことがこれから変わらなう。投資機会が増えるという楽観的な議論があり、政治側では権威主義体制が優越している。中国のような権威主義体制の下で効果的に感染症を抑え込めるのであれば、民主主義に対して優越するのではないか。スコットランド生まれのアメリカの歴史家、ニール・ファーガソンは米中戦争が起ころうと言っている。これから必ず財政破綻が起ころう可能性は高い。大不況が起ころうということほぼ確実であり、産業が崩壊するのではないかと悲観的なことを言えばきりが無いが、アフターコロナのやや楽観的な議論は、社会科学、歴史学から見た悲観的なシナリオの裏返しだと思ふ。何が起ころうかは分からないが、色々な深刻な問題が起ころう可能性が高い。しかし、当面乗り切らなければいけない、現在の問題がある。迅速・的確な決定のための制度構築が必要である。専門分野間の調整、例えば経済と感染症をどのように調整するかを考えなければならない。今回の一連の決定の中で、政治的責任をどう確保するかが、かなり見られた。どこの国も、色々な問題が起これると、感染症の専門家が悪いと言う傾向がある。そうではなくて、政治が責任を担保するための制度設計を考えなければならない。先ほど齋藤先生の仰られたシナリオランドスケープは政治にも言える。

諸々の価値を再構築する時が来ていると思ふ。いま起こっている現象は、ここ 20 年～30 年に大きく進んだグローバル化による人の動きを一旦元に戻すもので、そこから再構築する段階に入っていると思ふ。そうでないと最終的に感染症を防げないと思ふ。モビリティ、リモートワーク、政治と科学、危機とリスク、などの色々な問題を再構成する時期である。

政治的意思決定は、時間がかかる。アメリカは基本的に州政府が対応するが、色々な問題が連

邦との間で生じる。日本は、人口が1億2,000万いるが連邦制でない。1億の人口がありながら連邦制を取っていない国は日本とバングラデシュだけであるため、中央政府に大きな負荷がかかる仕組みである。今回のGo Toトラベルやマスクなどについても非常に時間がかかる。時間がかかることは貴重で、逆に早く決定してしまうと、それが事後的な紛争要因になる。中国は潜在的に非常に大きな紛争要因を抱えていると思う。専門分野間の調整はこれから大きく出てくると思う。感染予防システムの構築はあるが、これに合わせて同記録するか、労働現場をどうするか、リモートワークをどうするか、企業経営はどうか、或いは物事を決める審議はどうか。今回の旅行もそうだが、観光などの人間の楽しみをどうするのかについて、時間をかけて再構築する段階に入っている。

政治と科学の問題は、本来官僚制が連結するものである。私は官邸や専門家についてあれこれ言うものの、本当の問題は厚労省にあり、内閣府の新型コロナ対策本部にあるが、ここは殆ど見えず、何が起きているか分からない。公文書を保管しているため、遠い将来には分かる。この連結をどう再構成するかを考えなければならない。専門家会議に法令上の根拠がないため、有識者会議の分科会に替えるということをしたが、こういう問題もこれからまだまだ出てくると思う。あの分科会がどのように動くかについては、まだまだ問題になると思う。そして、政治の混乱がある。ますます経済がおかしくなれば混乱していくと思う。そうすると、政党システムはどうなるのか、議会審議にどう野党が関わるのか、責任回避をどうやってさせないようにするか、責任をどうやって取ってもらうかを考えなければならない。また、専門家の役割とは何なのかについて、社会システム全体の中で問い直さなければならないと思う。例えば経済と感染症対策の間をどのように調整するか。調整は政治が責任を持って決めるものだとし上げたが、エイヤで決めてしまうから現在のような状況になり、たじろいでいるのだと思う。どういう調整原理が必要なのかというと、ドイツのシンクタンクが一定のシミュレーションを行ない、一定の枠組みを作っている。あくまでシミュレーションに過ぎないが、各国ごとに時間をかけて考えていく必要がある。さらに、グローバルの枠組みをどのように考えていくのか、だと思う。

研究のボトルネックとは？

- ①政治と科学
本来は行政＝官僚制がこれを連結 ex) 厚労省、内閣府
この連結をどう再構成するか？ ex) 専門家会議の制度設計
- ②政治の混乱
政党システム、議会などの混乱、責任回避
- ③専門分野間の調整
専門家の役割は何か？感染症とその他の分野との調整原理は何か？

9

図 2

本日色々なお話を伺っている中で、我々の問題意識と非常に重なるところが多いと思った。中長期的な課題、現在の意思決定の在り方についてエクステンジをすることは意味があるのだと分野を超えて思った。

④情報と社会研究

新型コロナ対策の理論と対策の研究課題と今後の方向性

ー エージェントベースのマイクロモデリングと社会経済システム論の視点から ー 出口 弘（東京工業大学大学院総合理工学研究科）

本報告では、エージェントベースのマイクロモデリングと社会経済システム論の視点から、COVID-19 のパンデミックの対策の為のモデリングと感染の確率的制御対策の実施について、感染拡大防止の為の制御の視点と、経済対策の視点の両面から論じる。その上でこれらの対策を EBPM（Evidence-Based Policy Making）の観点から実現するために必要な R&D について明らかにする。

1 COVID-19 パンデミック対策の持つ二律背反的特性とその課題

COVID-19 によるパンデミックの過程で、各国のパンデミック対策と人々の感染リスクに対する行動パターンの多様性は、結果として感染の拡大と抑制のプロセスに想定外の多様性とその解釈を巡る混乱を政策遂行者のみならず専門家を含む多くの人々にもたらした。その多様性をウィルスの側や免疫力の地域的特殊性など様々な付加仮説に求めようとする論も散見される。しかし本稿では、この感染プロセスの多様性を感染制御に関する制御モードの組合せと、人々の感染に対するリスク選好の差異から説明できると考える。その上で、今回のパンデミックで特に問題となった感染制御に於ける移動制限と経済活性化の二律背反についてまず論じる。ロックダウンや非常事態宣言などの人の移動制限を伴う感染対策は、経済に対する影響が直接的で大きい。個々の経済の活性度と直結する活動制限と、人口当たりの死者数の間には、片方を改善しようとする、片方が悪化するという相反関係がある。このような関係は、パレート最適なそれぞれの政策の間のパレート代替性がある関係と呼ばれ、そのパレート最適点を結んだ曲線はパレート曲線と呼ばれる。本論では、感染対策を確率的な制御として捉え、そこでの対策を 4 つの制御モードとして捉える。このうち、移動制限に関する制御モードでの移動制限の強さと人口当たりの死者数の間にパレート代替性があることがまず示される。

その上で、他のモードの感染対策と個人のリスク選好に基づく感染対策の組合せで、経済活性度を一定程度保ち、感染抑制ができるパレート改善可能な政策が可能となるか、あるいは経済が中途半端で感染も広がる虻蜂取らずのトラップ状態に政策が陥る可能性があるかなどについて分析する。これらを踏まえ、感染プロセスの確率制御を感染による死者抑制と、経済活性化の二目標最適化問題として捉え、その実時間制御のための、感染プロセスのモデル化、行動抑制下での経済対策について論じる。さらにこれらの対策を EBPM（Evidence-Based Policy Making）として実現するために必要な感染確率制御と経済対策に用いるマイクロデータの実時間把握と利活用のためインフラ構築のための R&D について論じる。そこでは、統計サーベイランスの実時間化とそれに基づく加工統計の実時間化、エージェントベースシミュレーションによるマイクロメカニズムの分析に基づく介入シナリオの推計機能に関連した R&D として何が求められるかを明らかにする[Deguchi, 2010; Deguchi, 2013]。

パンデミックに対する感染防止対策のためには、人口当たりの死者の数を最小限にすることと、経済活動の低下を最小限にするという 2 つのトレードオフ関係にある目標の設定とその実現のための政策マネジメントが課題となる。地域に限定されるエピソードに対する感染制御ではこの

二律背反的な目標に対する政策的意思決定は主題ではなかった。エピデミックでは経済全体に感染症の広がりを与える影響が、医療や公衆衛生的対策での資源配分問題の範囲に限定されていたからである。これに対してパンデミックでは感染症の広がりとそれに対する対策が経済に与える影響を無視できず、とりわけ移動制限に関する感染対策は、経済の活性化と直結し、この対策の強さと感染の抑制の間には二律背反的な関係が生じる。それゆえこの二律背反的な政策意思決定とそこでの合意形成を理解、分析する必要が生じる。COVID-19 のパンデミックでは、この二律背反関係が公衆衛生対策上の大きな課題として浮かび上がったこと、そこでの二律背反関係に関する認識の共有と合意形成の構築に様々な失敗が生じていること、結果として感染症の広がりやそれに対する対策の結果が極めて多様なパターンを示しており、そのことが地域ごとの特殊性を説明のための補助仮説として付け加える誘引として働き、それが感染対策により一層の混乱をもたらしている。これは感染症疫学だけの問題ではない。経済対策そのものが、既存の市場経済学の範囲を超えており、経済学者は財政出動のリスクや失業や倒産のリスクを述べることはできても、突然の非市場的な需要の消滅に伴う経済的ショックに対する的確な処方箋を標準理論の中に見出せないでいる。結果として、二律背反的な2目標問題に対する制御の処方箋に関する認識とリスクを共有しつつ、適切な処方箋を短期間に構築することに多くの国が失敗している。これがCOVID-19 のパンデミックが我々に突きつけている課題である。この課題解決を領域透過的なEBPM の課題として主題化し、理論と実践の両面から論じることがここでの問題意識となる。そのためには、まず前提となる認識を明確化することが必要となる。

感染症疫学は理論上のミッシングリンクの多い領域である。例えば、マスクの着用の有効性という広くフィールドで認識されている感染防止対策でさえ2020年2月の時点で、CDCもWHOも認めておらず、パンデミックの渦中でエビデンスのあるファクトとして漸く認識された<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprevent-getting-sick%2Fcloth-face-cover.html>。

病原体による感染のマイクロなプロセスから、人体の免疫反応まで多くの感染症疫学上のミッシングリンクがある。そもそも医学的な知の運用に於けるエビデンスの捉え方に共通の問題がある。EBM (Evidence-Based Medicine) では、どのように介入の効果が生じるかについての機序としてのメカニズムの知よりも、治療や対策の有効性を統計的な有効性として示すことが求められてきた。この二つが有機的に結びつくことの重要性は近年のEBMでは強調されるようになってきているが、感染症疫学の領域でこの二つの有機的な結びつきのある知を構築することはかなりの困難を伴う。これはEBPMも同様で、EBPMではマイクロなメカニズムモデルは軽視され、実行管理のためのロジックモデルと結果の評価に力点が置かれてきた[Deguchi, 2013]。それに対して我々は、エージェントベースモデリングによるマイクロな評価を感染症対策の意味でも、経済対策の意味でも重視している[Kanatani, 2013]。この前提の下で、パンデミック対策の為の様々な政策的介入の有効性をメカニズムとして論じるためには、明確な原則を立てる必要がある。

本稿では、まずオッカムの剃刀の原理に従い、既存の感染症疫学者のコモンセンスに近い最小限の仮定を前提とする。その上で接触・飛沫感染症の感染プロセスについての対応する動的プロセスについての仮定を、モデル上でモデル内部のメカニズムとして表現する。そこでは例えば塵埃感染を含むエアロゾルのリスクに関する付加仮説を追加することは、それが感染症疫学上の必要と見なされる範囲であれば問題はない。ただし付け加えられた仮説は動的プロセスとしてモデ

ル内部で表現されなければならない。感染症疫学では、未感染者の総数 (S)、感染者の総数 (I)、死者と治癒者の総数 (R) ($S+I+R=N$: 人口) の人口変化をモデル化した SIR モデルというマクロ動学モデルでとその拡張が標準的に用いられている。これに対し、ここの活動主体 (エージェント) の状態として、未感染、感染だけでなく、様々な病状も含めた状態をモデル化し、さらにエージェントの活動モデルを構築することでエージェント間の関係の中で感染プロセスを表現するモデルはエージェントベースモデルと呼ばれる。エージェントベースモデルでの感染症のモデリングには現在標準形はない。エージェントベースモデルでは、モデルの目的に応じて異なる粒度でのモデリングを行う必要がある。例えば院内感染とその対策のモデルでは、病院内の病棟の内部構造や、ステークホルダーとしての患者、看護師、医師、見舞客などの院内での行動モデルが必要となる [Nguyen, 2014]。しかし都市での感染対策をモデル化するには、別の粒度とモデルの構造が必要となる [Ichikawa, 2013; Kanatani, 2008]。

モデルの目的は単に感染プロセスを動的なメカニズムとして表現することだけにあるのではない。感染を抑制するための制御の有効性評価が課題となる必要がある。それゆえモデルに感染制御のための「介入 (Intervention)」を組み込む必要がある。これは感染症に対する公衆衛生対策をモデルに導入することを意味している。マクロな SIR モデルには、公衆衛生対策として標準的な手指消毒や、マスク、空間距離などの対策を組み込むことは難しい。エージェントベースモデルであっても、モデル上で評価したい対策を組み込むためには、それに対応する粒度の構造をモデルに組み込む必要がある。後述する COVID-19 の感染対策のためのエージェントベースモデルでは、接触・飛沫感染症に対する対策を組み込むために、そのモデルに、次節で詳述する病態遷移・都市構造・人口家族のコホート構造・コホートに応じた役割に従う行動の 4 つのモデル・モジュールを導入する。その上で、接触・飛沫感染症に対する対策を介入制御として扱うために、4 つの感染制御のタイプ (モード) を区分する。

COVID-19 の病態遷移に関しては、やや詳細なモデルを採用する。その中で、COVID-19 の病原体としての特殊性は、コホート毎の病態遷移に差があり、高齢者はシビアな経路を通り死亡率が高いこと、全体として不顕性感染の比率が高いことなど COVID-19 の特殊性がモデル化される。それ以上の特殊性を感染症の病態遷移のための補助仮説として導入する必要はない。その上でこの感染症に対する対策となる政策的な介入手段と、それに伴う人々の態度変容に関する仮定を導入する。ここでは政策は飛沫・接触感染症に対する標準的な対策をマイクロモデリングの中で、後述する 4 つの制御モードとして導入する。さらに人々の感染対策や行動抑制が感染状況に対応して変化するという行動変容についてもエージェントベースのメカニズムモデルでは導入することができる。この人々の感染状況に対応した行動変容は、マクロ SIR モデルでも簡単な拡張によりその一部は導入できることができる。人々の感染状況に応じた自主的な行動変容が結果として感染対策に与える影響に関して、今回の COVID-19 は、その行動変容の文化的な差異が非常に大きいことを教えてくれた。これは新古典派経済学が通常仮定する合理的意思決定や、行動経済学が仮定する意思決定のリスクバイアスよりも遥かに強いものであり、しかも文化的な多様性が明らかに観察できる。この多様性は、とりわけマスク着用に対する態度で顕著にあらわれている。そもそもリスクに対する主体の戦略の多様性は、社会学やゲーミングシミュレーション、あるいはシステム理論の分野では、内部モデルの差異に起因するものであるとして、その戦略や内部モデル自体の学習の問題として長く論じられてきた。今回の COVID-19 に対する感染対策の中での主体の感染リスクに対する反応とその結果がもたらす感染プロセス自体の多様性についてもこの立

場からの解析が必要となる。それには、主体の感染リスク対応の意思決定の多様性とそれに呼応する形で選択される政策のバリエーションを感染対策の制御のランドスケープの多様性を示す要因としてモデルに導入できるかが鍵となる。そこでは恣意的な補助仮説は必要としない。またそこでは、感染対策がもたらす経済への影響のモデルも連動して論じられる必要がある。そのためにはマイクロな視点からのメカニズムモデルに基づいた EBPM の枠組に対する R&D を必要とする [Deguchi, 2004]。本稿では感染症の数理疫学に対する従来からの SIR モデルのようなマクロモデリングとエージェントベースのマイクロモデリングの両方の視点から、これらの課題がどのように分析され得るかを示しつつ、メカニズムモデルに基づいた政策提言と実践を行う為にはどのような知識の運用が必要か、またどのような R&D が必要かを論じる。

2 感染プロセスの確率的拡散過程に対する介入制御の特性とモデル化

数理感染症疫学では感染プロセスをエージェントベースでのマイクロなプロセスとして表現する標準的な数理モデルは確立されていない。感染症疫学の数理モデルとしては、現在でも標準的に用いられているのは、未感染者の総数 (S) と感染者の総数 (I) と免疫を持った回復者あるいは死者の総数 (R) というマクロ変数間の関係を感染率 β と除去率 δ という 2 つのパラメータで特徴付けられる SIR モデルという微分方程式モデルとその拡張モデルである。しかしマクロな感染の数理モデルである SIR モデルは、感染者と未感染者のコンタクトはランダムマッチングを前提にしており、人口総数によりパラメータの効果が異なるなど幾つかの明確な限界がある。またマクロな 2 つのパラメータでは、学校閉鎖のような局所的な対策を表現することは難しく、実行可能な疫学対策を数理モデルと結びつけて表現することには限界がある。

他方で感染プロセスをエージェントベースのマイクロモデリングとして表現するためには多くの課題があり標準理論を確立することは容易でない。先に述べたように感染対策を表現することのできる適切なミクロレベルに関する粒度の設定が必要となる。その上で、そもそも移動するエージェントをどのようにその属性も含め表現するのか、人が移動する対象となる場とその属性をどのように表現するのか、感染対策をどのように個々の主体の活動と関連してモデルの中で表現するかなどについて共通の枠組みを構築しなければならない。しかし感染症疫学のマイクロなプロセスの議論の中でこれらについてのモデル的な視点からのコンセンサスがあるわけではない。従来から感染症疫学で用いられているエージェントベースシミュレーションは、シミュレータ側の制約にモデルが制約されているセル型の空間モデルに基づくものが一般的である。より柔軟なモデル化でも、感染対策の介入水準に応じてモデルの粒度とサブモデルの設定を明示的に行っているものはほとんどない。またエージェントの相互作用を、シーケンス図として示し、割り込み型のイベントハンドラーで処理する方法はモデルのモデル構築や組み替えを著しく困難とする。我々は、独自のシミュレーション言語 SOARS と、ステージモデルというアーキテクチャでこれらの課題をクリアする感染症のエージェントシミュレーションモデルを構築してきた [Tanuma, 2007; Deguchi, 2011]。今回の COVID-19 のパンデミックのモデル化では、感染症対策のための政策的介入をより詳細にモデル化し、経済対策との関係を明らかにするという従来の感染症疫学にはなかった新たな課題に答える必要がある。そのためには感染対策をより抽象化し、感染プロセスに対する介入を「確率的な制御」という視点から捉え直す必要がある。この感染を確率的な拡散過程として捉え、その政策的介入による制御の有効性を論じるためには、人のリスク選好に

基づく行動変容を加味した制御の考えを確立する必要がある。病原体の感染の拡散過程は、物理的な粒子の拡散を表現する偏微分方程式や格子力学系と違い、病原体が人を宿主とし人の行動で媒介されることで拡散する極めて特殊な拡散過程である。そこでは病原体が大きく増殖する増殖過程（感染クラスター）と、人々の間を連鎖的に病原体が伝播して病原体を感染者が保持しつつこれを地理的に拡散する連鎖拡散過程の二つの過程で特徴づけられる（図 1）

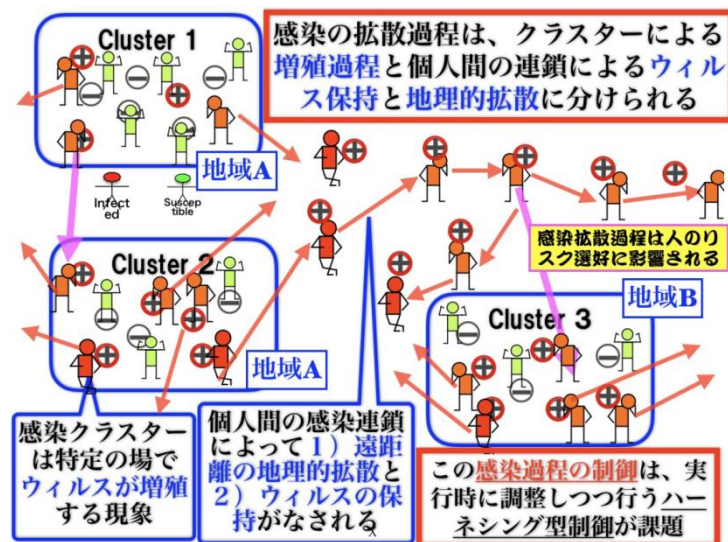


図 1 病原体の感染の拡散過程

この拡散過程に介入し感染過程を制御するための制御のモードを、(制御モード 1) 感染確率を抑制する介入制御、(制御モード 2) 人の行動を制限をする介入制御、(制御モード 3) 感染者を発見隔離する介入制御、(制御モード 4) ワクチンにより抗体価を上げる介入制御、の 4 つの異なるモードに分けて考える。さらに感染対策のレベルに合わせたマイクロ事象の適切な粒度設定をした上で、感染の拡散とその制御の過程を主体の行動をベースにマイクロモデル化し、それをシミュレーションするためのエージェントベースモデリングとシミュレーションの技法を開拓することが必要となる。このようなマイクロモデルの開拓には、数万から数千万のエージェントの行動を、感染とその対策に関連したエージェント属性とその行動する場の属性の設定を行った上で、モデル化することが必要となる。そこでは、旧来のセル型のエージェントベースシミュレーションでは難しい複雑な社会的活動と、それに対する介入をモデルとして表現することが求められる。そこで研究開発が必要とされるのは、コンピュータのハードウェア面ではなく、エージェントベースの感染プロセスの制御過程としてのモデル化とエージェントベース・シミュレーションのためのソフトウェア・アーキテクチャである[Deguchi, 2013; Ono, 2020]。

感染過程への介入制御を論じるに当たって大きな問題は、人の感染に対するリスク対応行動が極めて文化依存性が高く、さらに様々な要因によりその行動が学習変化をするために、主体の行動の普遍的なモデルを構築しそれを検証するという方法論が取れないことにある。これはシステムの動特性が変化する非定常系を対象として制御することを意味している。人のパラメタライズできない行動変容を伴う非定常系では主体の行動特性をリアルタイムに観察・推定しながら制御する必要がある。これは感染対策を実行するというシステム実践面から言えば、探索的な制御を行

う必要があることを意味する。実際、人の行動特性のみならず多くのミッシングリンクを持つ感染症疫学領域では、感染症の制御に探索的な側面は必然でもある。このマルチエージェントの複雑系に対する探索的な制御を、複雑系制御に対して R. Axelrod が使ったハーネシング（手綱を握る）という用語を用い、ハーネシング型の制御と呼ぶことにする[Axelrod, 2008]。

その上で、介入の4つの制御モードに改めて着目する。感染のマイクロなプロセスを表現するにあたって、感染者と非感染者が一定の距離で長時間コンタクトをすることで感染の確率は上昇する。それゆえ感染確率を距離に反比例し、時間に比例する形で決めることは多くのマイクロモデルで行われている。しかしこのような定式化だけでは、個人の感染防御行動に基づく介入を適切に表現することは難しい。そこで特定の場における感染プロセスの制御を（1）病原体の患者からの排出の抑制（マスクや咳エチケットなどによる）、（2）場の汚染の除去（病原体の自然減衰＋消毒）、（3）場の汚染から個人の汚染の抑制（空間距離及び病院での PPE: Personal Protective Equipment）、（4）汚染さらた個人の身体からの汚染の除去（病原体の自然減衰＋手指消毒など）、（5）個人の汚染から個人の感染の抑制（ワクチンによる抗体価の上昇による感染及び重症化防止）、という5つのプロセスに分けて、それぞれのプロセスでの感染防止のための介入をモデルに導入することで、介入プロセスをマイクロモデルで表現する。このうち（1）－（4）が制御モード1の感染確率を抑制する介入手段に対応する。これを感染確率を下げるためのフィルター対策と呼ぶ。フィルターと呼ぶのは、病原体が体内から排出され、場を汚染し、場の汚染が個人の身体の汚染を通じて個人の感染に至るプロセスで（1）－（4）のそれぞれの対策が病原体をカットするフィルターの役割を果たし、そのフィルターが強いほど結果として感染確率が制御され小さくなると考えられるからである。このフィルターモデルは、感染症のエージェントベースモデリングのために導入した枠組みであり、感染を（1）－（4）のステップに分解することに特色がある。そこでは感染は一度場の汚染を経由して扱われるが、それにより接触感染も同時に扱うことが可能となる[Deguchi, 2011; Utomo, 2008; Nguyen, 2014]。このフィルター型の対策モデルは比較的容易にマイクロモデルに導入できるが、マクロモデルでは実装は難しい。

フィルター型の対策モデルがモード1の制御を示すのに対して、上記（5）は制御モード4の対策である。また制御モード2の個人の行動抑制は、ロックダウンや緊急事態宣言のような領域全体を対象としたものと、学校閉鎖、特定の店舗や事業所の活動自粛のような局所的なものに分けられる。学校閉鎖は季節性のインフルエンザで従来用いられてきた対策である。今回のパンデミックでは、特定領域を対象とした活動自粛や都市閉鎖措置が世界中で行われ、これが経済活動を低下あるいは停止させ、二律背反的な感染の抑制と経済の活性化という目的の対立をもたらした原因である。これに対しモード1の制御の手段であるフィルター型の感染対策は主に個人と感染の場となる店舗やイベント側の努力で実行可能となる対策であり、特に（1）のマスク着用と（4）の手指消毒は個人の行動に依存する。既に指摘したようにこの個人の感染対策行動としてのフィルター型の対策には、強い文化的な多様性があることが今回のパンデミックで明らかになった。欧米ではマスク着用は強弱はあるがネガティブなラベリングとなっており、たとえ法的強制下でさえその着用率は必ずしも高いとは言えない。逆に日本では、マスク着用はポジティブなラベリングとなっており、1月後半以降ほぼ自主的に着用率が上昇し、4月には電車内では90%を超えるようになった。これは9月時点でも続いている。このモード1の感染対策は、日本では「ニューノーマル」と呼ばれている日常生活上の自主的な感染対策のあり方と対応する。これに対しモード2の行動抑制は、政策的に行われる行動制約施策と人々の自主的なリスク回避的な行動

の二つの要因が絡み合って複合的な効果を生じる。そこには感染状況に応じて活動自粛という形でリスク回避型の行動を取る層が一定程度いる。このような主体を、感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体として、リスクアボイダーと呼ぶことにする。これに対して、ロックダウンや自粛要請の政策あるいは行動抑制緩和のインセンティブ施策に応じて行動を変える、政策に反応する形でリスクテーク型の選好を持つ主体をリスクテーカーと呼ぶ。このリスクテーカー層もまた社会に一定程度いる。これに加え、感染下でも態度を変えない確信的なリスクテーカー層と、逆に極めて強いリスク回避型の確信的リスクアボイダー層も存在する。これらの層のリスク回避或いはリスクテークの活動特性、さらにその態度の学習による変容は、極めて文化依存性が高く、それが感染プロセスに結果として多大な差異をもたらしていると考えられる。

それに加えて、行動抑制的な政策の発動の基準（これを感染拡大の許容上限と呼ぶ）と、これと相反する経済活性化のための行動活性化施策の発動の基準（これを感染拡大がこれ以下なら経済活性化を優先するという意味で感染拡大の許容下限と呼ぶ）が、感染プロセスの拡大と抑制のダイナミクスを特徴付けている。この制御系の特性を推定し確定的な予測を行うことは、すでに述べたように、1) そもそも感染症疫学に知のミッシングリンクが多く確実な知見を得ることが困難であること、2) 人の感染症対策に対するリスク回避やリスクテークに関する文化依存性が高くさらにそれがインセンティブや学習で変化すること、という二つの理由から不可能である。感染対策を含む感染プロセスは、動的特性が不確実でかつ変化する非定常系として扱うしかない。ただしそこでは政策的な対策や個人のリスク回避やリスクテークの態度と、その変化により感染プロセスが拡大局面と抑制局面の間を振動するプロセスの制御による分岐構造を含む確率力学系全体のランドスケープがどのような多様性を持ち、どのように分岐し得るかについてのメカニズム解析をすることはシミュレーションを通じて可能となる。それゆえ数理感染症疫学では、4つのモードでの感染対策を境界条件とした確率的感染制御の理論とシミュレーションの分析が課題となる必要がある。

結果として、感染対策は個人を中心としたモード1の対策と、政府による政策としてのモード2の対策の強さとタイミングに応じて、感染の拡大と抑制がある幅の中で、対策の発動に対して時間遅れを伴い振動するマルチエージェントの確率的な制御系と見なされる（図2）。さらにモード3の制御施策である感染者の発見隔離は、経験的には積極的疫学調査による濃厚接触者の活動抑制が非常に効果的であることは知られている。だがしばしば主張される大規模なPCRはそもそもの特異度と検出度の限界から、資源に見合う効果が出せるとは考えられない。結局、感染症疫学者の間でおおよそのコンセンサスがあるのは、ニューノーマル対策のレベルを可能な限り上げつつ、医療の崩壊を起こさないように感染の許容上限を定め、そこでは強い行動抑制を行うこと、また積極的疫学調査の可能な範囲で対象限定的なPCR検査を援用しつつ、感染クラスターでの濃厚接触者の発見隔離を繰り返すことで、感染を確率的に制御しながらワクチンができるまで耐えるという戦略であろう（図2）。実際、多くの国では結果はともかくも、このような意図でロックダウン政策やマスク着用の推奨或いは義務化などの施策は行われてきた。

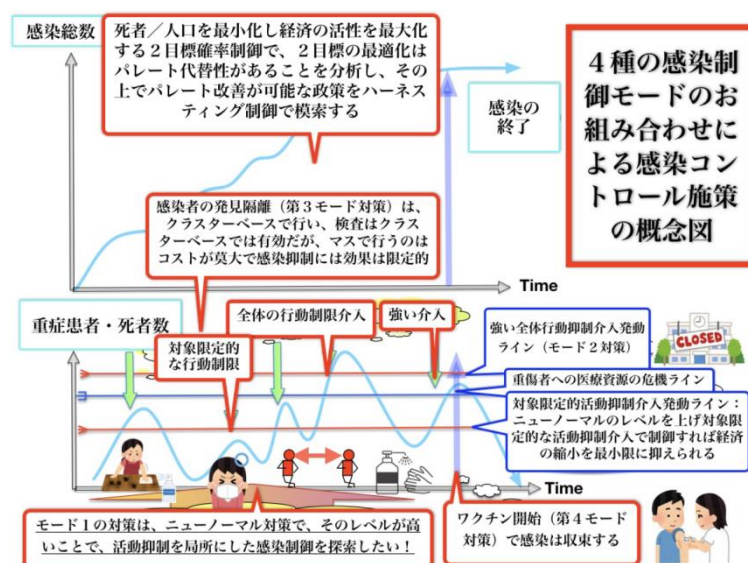


図 2 4つの感染の制御モードでの感染過程の振動プロセス

この確率的制御系の動特性と制御原理を知ることが、大規模な感染プロセスの制御では必須となる。残念ながら現在の感染症疫学の数理モデルやシミュレーションはこの動特性と制御原理を解析するためには十分ではない。さらに大きな感染制御上の課題に、行動抑制施策が一定程度成功して感染が一度かなり抑制された段階で、経済活性化のための行動活性化の施策をどのように行うかの制御原理を確立することである。このような行動活性化の施策はパンデミックの第一波の後で、日本を含む多くの国が採用した。結果として、感染拡大がこれ以下なら経済活性化を優先するという感染拡大の許容下限で行動活性化施策が、感染拡大の許容上限で行動抑制施策が行われ、その狭間での個人のリスク選好に基づく感染対策や行動自粛に依存しつつ、感染レベルは一定のボックス圏の中での振動を繰り返しながらの感染制御が、ワクチン供給が始まるまで続けられることになる(図2)。その際に制御の時間遅れから、感染拡大に抑制がかからなくなる或いは許容水準を大幅に超えるオーバーシュート型の制御の失敗を生じさせないことが大きな課題となる。既に第一波の感染の波がある程度減衰したところで、経済開放政策に転じた欧米諸国では、意図した以上のオーバーシュエーティングが2020年9月段階で生じている。また日本を含む多くの国で、行動抑制的な政策の発動の基準(感染拡大の許容上限)と、これと相反する行動活性化による経済活性化施策の発動の基準(感染拡大がこれ以下なら経済活性化を優先する感染拡大の許容下限)に関するコンセンサスの形成に失敗している。

3 感染制御のモデル化とそのシミュレーション解析

感染プロセスの確率的な制御では、その制御特性を知るために、感染の動的プロセスに対するモード1から4の介入施策を構造パラメータとした、分岐の層図としてのランドスケープを知ることが重要となる。このランドスケープ解析は、人の行動に関するマルチェージェントの分析では極めて重要なメカニズム分析の手法である。SIRモデルのようなマクロモデルで少数のパラメータで統計的な推計を行うモデルは、一見科学的な推計を行なっているように見えても、マクロパラメータで介入政策を表現することに明確な限界がある。

モード1から4の介入制御の施策と個人のリスク選好に依拠して生じる、感染の動的プロセスのランドスケープを明らかにするためには、介入を適切に表現でき、接触・飛沫感染症のスタイルドファクトを表現するのに適切な水準のエージェントベースのマイクロモデリングとそのエージェントベースシミュレーションに基づく分析が適している。マイクロな感染の数理モデルは既に指摘したように、人を感染の宿主とした拡散過程であり、通常の偏微分方程式の拡散過程や、格子やネットワーク上の近傍関係を用いたパーコレーション型の拡散過程では解析ができないのみならず、介入施策をモデルに組み込むことすらも難しい。エージェントベースのマイクロプロセスは、介入施策をモデルで定式化することができる。ただしその数理的解析解を得ることは困難であり、その代わりに、数値計算による解析が必要となる。その手段を与えるのがエージェントベースのシミュレーションとそのためのモデリング&シミュレーションのアーキテクチャとなる。他方で、エージェントベースシミュレーションで、数十万から数千万エージェントが多彩な活動を行う場となる都市のモデルを一般のプログラミング言語上で構築するには、モデリングコストも開発コストもそれなりにかかる。一般のプログラミング言語でこのような大規模な感染シミュレーションを行うことは不可能ではないが、マルチエージェント環境でのエージェントの相互作用の記述の複雑性から、モード1から4の対策を組み込んだシミュレーションを行うことは容易ではない。現時点ではエージェントベースのシミュレーションの開発環境と言語で、ここで述べた複雑なシミュレーションを記述するのに適したアーキテクチャを持つ言語は、SOARSとそのアーキテクチャをJava場でCUI環境でライブラリーとして実装した拡張キットだけである[Tanuma, 2007; Ono, 2020]。

モード1から4の制御介入対策の範囲を限定することでモデル作成のハードルは大幅に低下する。感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体と、政策反応型のリスクテーク的選好を持つ主体が感染制御に果たす役割を分析するには、リスクに対する選好に応じてS（未感染者）をリスク回避的なグループと政策反応型のグループに分割し、リスク回避的グループは行動自粛により感染者とコンタクトしないという形でSIRモデルを拡張すればよい。このように拡張したマクロSIRモデルでも、リスク選好を組み入れた感染プロセスの動的特性は十分分析できる。またそのモデル策定コストは小さい。そこで以下では、このリスク選好を組み入れた拡張されたSIRモデルによる感染プロセスのシミュレーションと、SOARSによる感染プロセスのエージェントベースモデリング&シミュレーションの両面から、感染プロセスの動特性と対策と主体のリスク選好に応じた感染プロセスのランドスケープの解析を行う。

そこで問題となるのは、感染レベルの許容上限で行われる感染抑制のための行動制限施策と、経済的な活性度の低下の許容限界（感染レベルの許容下限）のところで行われる消費活動を活性化させるためのインセンティブによる「釣り出し型」の旅行や外食に関する行動活性化施策の関係である。感染防止のための行動制限施策と経済活性化のための「釣り出し型」の行動活性化施策は、本来逆方向の施策である。行動抑制施策と「釣り出し型」の行動活性化施策の発動のタイミングに加え、感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体と、政策反応型のリスクテーク型の選好を持つ主体の比率に影響され、感染プロセスのランドスケープの多様性が生じる。主体のリスク選好度はすでに指摘したように文化的な差異が大きい。この政策に反応する形での感染プロセスのランドスケープを分析するには、経済活性度の軸と感染度評価の二つの軸が必要とされる。感染度の評価は、医療資源への当該の地域での容易さや医療コストにも依存するが、人口あたりの死者数で基本的な評価は与えることができる。経済的な活性度は代理指標とし、都市で活動自粛

をせずに活動している主体の未感染者の中での人口比率を用いることができる。

経済の活性化度＝人の活動度を X 軸、人口当たりの最終的（51 週までの）総死者数を Y 軸に置いて、モード 1 のフィルター対策を一定とした上で、モード 2 の対策により経済の活性化度＝人の活動度を変化させると考えた時の人口当たりの総死者数のシミュレーション結果をプロットすると、X 軸の活動度レベルによって曲線が描ける（図 3）。モード 1 のフィルター対策のレベルを変えると、そのレベル毎に曲線が引ける。この曲線上の点は、モード 1 の対策レベルを固定した上での、モード 2 の対策レベル毎の結果的な総死者数であり、これを変化させるには X 軸の行動活性化度を変化させる必要があるという二律背反的な関係を示している。これは経済活性化度を上げるには感染を増やさねばならないという意味でのパレート代替性を示すパレート最適点（pareto optimal）の集合と見なせる。そこには政策に対応し、感染の蔓延層と抑制層の間に非線形の相転移があることが分かる。EBPM のためには、この経済の活性化度をあげることで総死者数が増えるというパレート代替関係を前提の共有知として、どのような感染対策を取るべきかに関してのコンセンサスを構築することが求められる。しかしこの曲線を推計値の意味で定量的に求めることは難しい。だが現状は、質的な意味で、感染と経済の代替関係について明示的に討議されることがそもそもなされてない。代わりにしばしば言及されるのが、モード 1 の対策を強化することで、経済活性化度を上げて安心であるという「釣り出し」の論理である。これは図 3 の右図の矢印に見られるように、レベル 1 の感染確率を下げる施策を強化することで、パレート改善を行うことに対応する。

数理疫学で用いる SIR モデルをモード 1－3 の政策の一部を表現できるように拡張し様々な施策の結果を政策的な経済活動率と死者の二軸でプロット

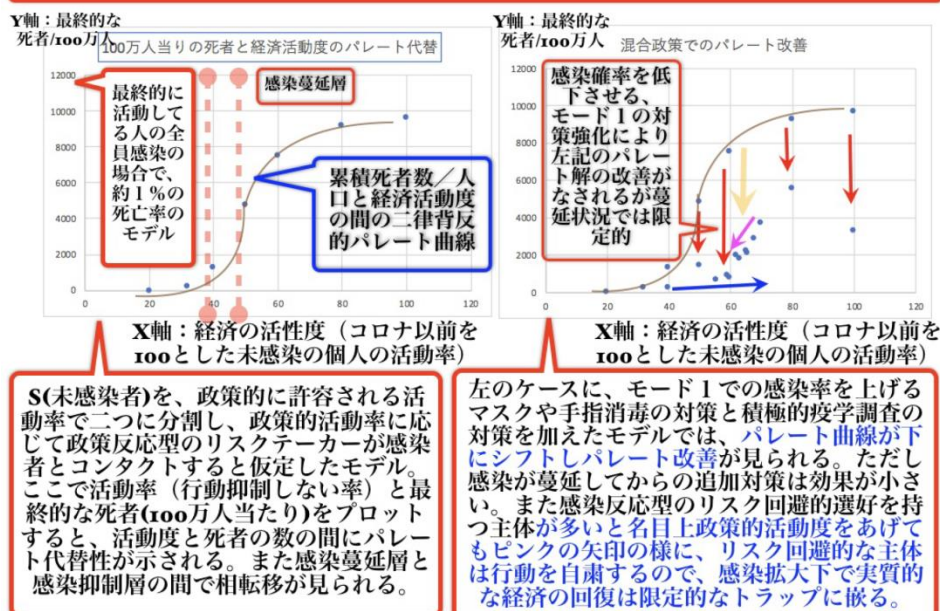


図 3 拡張された SIR モデルでの経済活性化と死者の間のパレート代替性

日本の場合、人々のリスク回避選好が高く、マスクの着用度や手指消毒の普及率は 2020 年 1 月末から急速に上昇しており、2019 年-20 年の季節性インフルエンザやロタウィルスの東京都の感染データで見ると、明らかに例年に比べ感染者は激減している<<https://survey.tokyo-eiken>.

go.jp/epidinfo/weeklychart.do>。これはワクチンなどにより一定の抗体価のある状態ではモード1の制御対策の強化で感染症の制御が十分可能であることを実証したものと考えられる。夏の南半球でのインフルエンザで海外でも同様の知見が得られている。しかしこのことはCOVID-19に対して、モード1の対策のみで制御ができることを全く意味しない。日本というかなり強いモード1の制御ができる場所でもそれだけでは制御しきれないというのが第一波、第二波からの教訓である。モード1の対策を自主的に強化することで、行動抑制と感染（死者）の間の代替関係をパレート改善することができると同時に、その改善効果を一定程度打ち消すような行動活性化のための「釣り出し型」の支援施策を行なっているというのが日本が第二波以降行っている施策とみなせる。このような施策の合意形成がどう行われるべきかはEBPM上の大きな課題となる。その際に、非常事態宣言で感染が低いレベルに抑制された後の緩め方が、少しでも感染が拡大すると強い行動抑制をすることで、結果的に市中感染のレベルを下げたことで行動抑制を解除しても感染が広がらない状態を維持できるという図3の右図の青い右矢印のような、感染を低いレベルに保つ制御と結果としての経済活動度の上昇の共存の達成ができなかったことが政策意思決定上の課題となる。ニュージーランドでは、感染が再度広がりかけた局面で感染を低いレベルに制御するための強い行動抑制施策が採用され結果として図3の右図の青い右矢印のような制御がなされた。日本では第二波以降、ある程度強い対策によって感染を抑制するための目標となる感染レベルの下限の許容水準を、1日の感染者数が全国で500人前後、東京都で100-200人前後に置いているように見える。これを明示的な制御の目標としてどのように社会で共有できるかがEBPM上の課題となる。さらに今後の課題として、感染をある水準以下に落とさないという感染と共存する形で行う経済活性化がどこまで効果的なのかについての評価が必要となる。日本では人々のリスク回避選好が高く、非常事態宣言前の3月半ば頃から多くの人々は自主的に行動抑制をしていた。この感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体が一定以上多い状況では、政策的に行動を活性化させる“Go To”などインセンティブ施策を実行しても、実質的な行動の活性化のレベルは、全体から感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体の比率を引いた率という天井を持つことになる。実際、二つの異なるリスク選好のグループにSを分割した拡張SIR指によるマクロシミュレーションでは、実質的経済活性度に上限があることで感染は一定以下には下がらず、さりとて経済も一定以上に回復しないというトラップの状況に陥ることがわかる。つまり経済の活性度は一定より上がらず、感染は下げ止まらないという虻蜂取らずの状態に陥る。

これを超えて行動の活性化を進めれば、リスク回避的選好を持つ主体の認知そのものを変える必要がある。これは立場によりリスクの認知が政治的に分裂するリスクを意味する。実際の政策決定の過程で、リスク評価を巡る「感染症疫学的な視点からの感染リスク認知」と「経済活性化を重視する側の感染リスク認知」にどのような亀裂が生じており、それはどのように調停できるのかは、二律背反的な目的を持つ政策意思決定の過程で重要な課題となる。

【エージェントベースモデリングによる感染制御】

次に我々は、より詳細な感染対策の介入施策を表現できるエージェントベースによる感染プロセスとその制御に関する分析を論じたい。

エージェントベースモデリングでは、エージェントの素性や、状態と状態変化、エージェントの活動する場の構造、エージェントの素性や状態に応じた役割モデルなど幾つかのサブモデルを合成することで全体モデルを設計する。感染プロセスに関するエージェントベースモデルでは、

感染の病態遷移の確率モデル、人々の活動の場である都市の構造モデル、その都市の上での人々の役割別の移動・活動モデル、人々の家族年齢構成のコホートモデルに加えて、これらのサブモデル上で、局所的な場と人の病原体による汚染度とそれを変化させるためのモード1から4の感染対策を導入することが必要となる。これにより人々の感染に関するリスク選好や政策のバリエーションが表現できる。ここでは、図4で示すサブモデルを合成した人口1万人の仮想都市上で、モデルを構築し、複数の感染対策シナリオ下での感染プロセスのランドスケープ解析を行った。

図5は、感染対策の組み合わせで20のシナリオを設定し、それぞれ7回ずつ、140シミュレーションを行った結果の一部である4つのシナリオの結果を示している<<https://www.slideshare.net/HiroshiDeguchi/statistical-multiobjective-social-control-of-infection-process-of-covic19-230739649>>。

図5は病態遷移モデルで示される各病態の患者数の遷移を示している。対策シナリオにより感染プロセスには様々なパターンが生じる。しかし、これら個々のエピソード的な結果だけでは、感染と対策の全体像を見ることはできない。

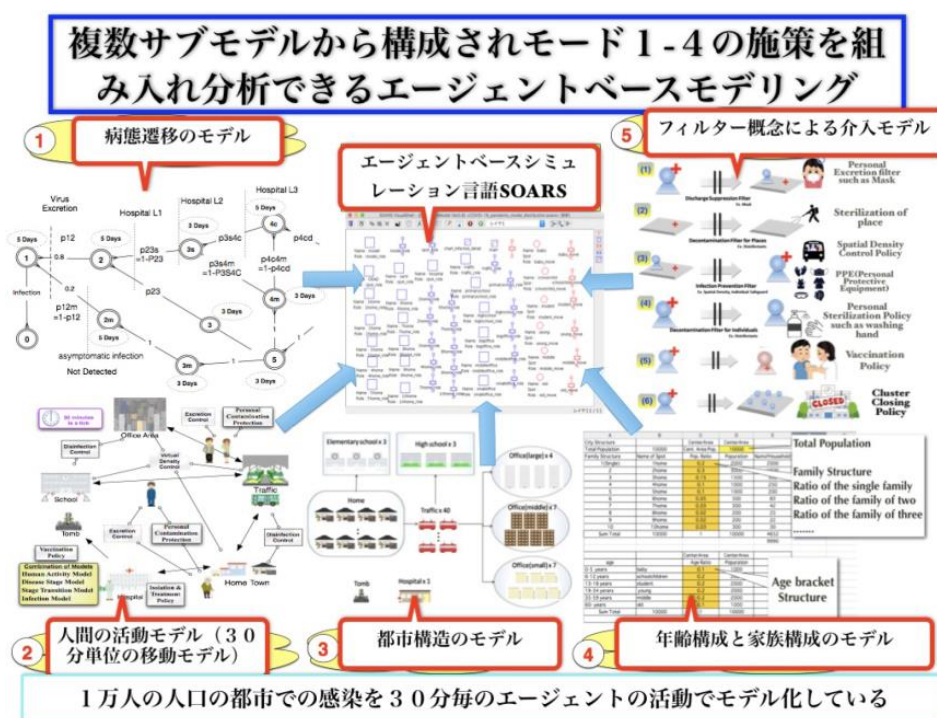


図4 感染症対策の介入を表現できる粒度のマルチアスペクト・マイクロモデル

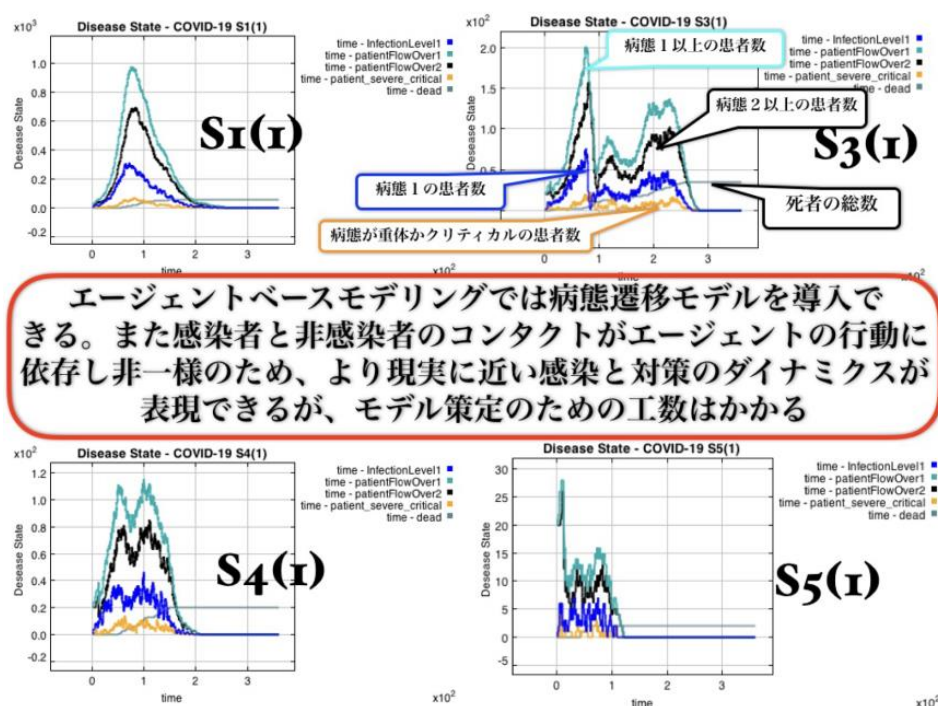


図 5 感染プロセスのエージェントベースシミュレーション

図 6 は、モード 1 とモード 2 の対策を合成して、Filter Density Index (FDI) という指数を定義し、それを X 軸として Y 軸には人口 1 万の仮想都市での最終的な累積感染者数を示している。それぞれの点は、20 のシナリオの FDI に対応した、7 回のシミュレーションの平均感染者数をプロットしたものである。拡張した SIR モデルでは、モード 2 の対策とリンクした経済活動度を X 軸としたが、ここではモード 1 とモード 2 の対策を合成した FDI を X 軸としている。ここでは FDI の値に応じて、感染撲滅層から蔓延層への分岐が見られる。なお図の感染蔓延層で Y 軸に分散が見られるのは、モード 1 の対策の強さ毎にプロットされる複数の経路が、FDI の値毎にまとめて表示されているためと見なせる。

このシミュレーション自体は、具体的な都市をモデル化したものではないが、病態遷移モデルは 2020 年 2 月時点のデータで構成しており、重症化や死亡の遷移確率はコホートによって異なっている[Zunyou, 2020]。エージェントベースの感染シミュレーションの第一義的な妥当性評価は、当該の感染プロセスの全体モデルに対して、それを構成する個々のサブモデルで扱える範囲と、そこでの主体の感染リスク選好に基づく感染対策と、政策的な介入に対して、それをマイクロなメカニズムとして表現できる論理的な構築がモデル上でなされているかによる。その上で典型的なスタイライズドファクトが表現できているか、マクロ変数に関して既存の知識と整合性はあるか、などが課題となる。また図 6 で示した様な全体のランドスケープ上での分岐構造を示すことがエージェントベースシミュレーションの最大の目的の一つとなる。これは力学系で言えば、初期条件・境界条件をセットした上でトラジェクトリーの推計に第一義的な目的があるのではなく、感染プロセスに対する介入を構造パラメータとした上でトラジェクトリーの層図を把握し、その分岐構造を示すことに当たる。これにより感染症への介入施策に関して様々な可能性の全体像を理解することができる。

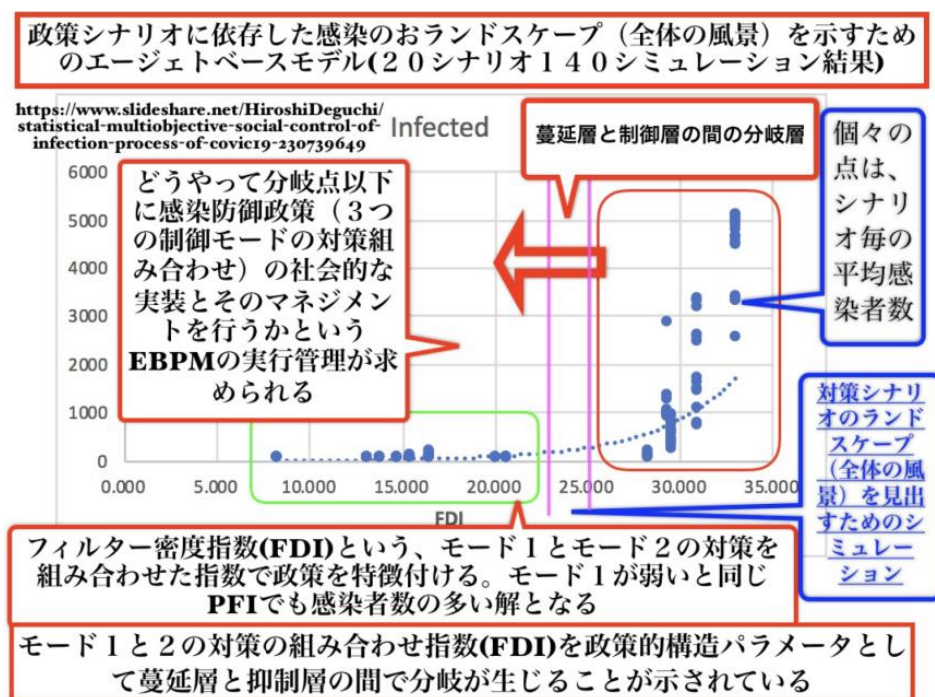


図 6 ABS による政策シナリオ (FDI) に応じた感染のランドスケープ

個々の現象や介入結果について、トラジェクトリーの意味で時系列の変化を「正しく予測」することは、そもそも主体の行動パターンそのものが変化する非定常系では難しい。さらに感染症疫学固有のミッシングリンクがさらにこれをより困難とする。他方で、都市構造やそこでの活動モデル、コホート構造をセットした上で、病態遷移や感染力、対策についての What if を問うことのできる高精細の枠組みをエーゼントベースモデリングで構築することは可能である。例えば、初期の感染者集団の年齢やコホートなどの属性により、感染が都市で拡散する際の、経路依存性を問うことは、当該の都市とそこでのコホートやエーゼントの活動役割に関してある程度の粒度のモデルが構築できていれば十分可能である。今回のパンデミックでは、第一波と第二波では、第一波が海外からの渡航者からの感染を初期条件としてスタートした。これに対して、第二波は、夜の街クラスターと呼ばれたように、一度抑制された感染が一部の地域の若い集団に保持され、それが再度広がったという経路が特定されている。この異なる経路での拡散過程では、重症化のハイリスク集団への到達経路も異なり、感染対策を考える上で経路依存性は重要なシステムの性質とみなせる。

感染対策に関する様々な知見をエーゼントベースモデリングから得るためには、パンデミックが生じてからモデルを構築するのでは遅い。感染プロセスを表現するための大規模モデルは、感染症自体を特徴付けることのできるコホート毎の病態遷移や感染力などのパラメータを除き、事前に構築し、感染症の特色毎に対策を策定しそれに関する合意形成を行うという EBPM のプロセスを踏むことは十分可能だからである。これはより一般的に言うならば、後述するように、(1) リアルタイムのサーベイランス、(2) リアルタイムの加工統計、(3) エーゼントベースのメカニズムモデルによるリアルタイムのシナリオ解析という、EBPM のための政策統計・推計のあり方改革の一環として、公衆衛生領域での感染症対策のフレームワークを高度政策統計環境として構築することを意味している。

また都市構造や役割ごとの行動モデル、コホート構造、病態遷移などのサブモデルを合成し、その上で対策シナリオを表現するという複雑性の高いモデルを構築するためには、大規模なモデルを柔軟に開発できるエージェントベースシミュレーションの開発環境の整備が必須となる [Ichikawa, 2013; Ono, 2020]。

4 経済システムの資本保全と資本の高度化施策

COVID-19 のパンデミックに基づく不況は、人々の自主的および政策的な行動抑制に起因し、接待を伴う会食、外食、音楽・演劇・スポーツなどの箱物のエンターテインメントやイベント、旅行などのサービス領域（以下ハイリスクサービス産業領域）を中心に需要が非線形に低下・消滅したことに起因する不況である。これは経済外部性に起因する非市場的な不況であり、しかもパンデミックに起因する行動抑制という経済外部性は、ワクチンの供給が本格的に行われれば解消する期間限定的なものである。2020 年 9 月時点ではおよそあと 1 年で、この経済外部性は解消することが期待できる。無論これはその時点で経済が元に戻ることを意味しない。パンデミックによる行動抑制が、先に述べたように矛盾する施策の間で振動しながら続くパンデミックから 1 年半という期間は、経済システムが不可逆に破壊されるのに十分な期間である。しかしこの不況は限定された経済外部性に起因する不況であり、2008 年のサブプライムローンのクラッシュに起因する CDO（債務担保証券：Collateralized Debt Obligation）、CDS（Credit Default Swap）の連鎖的な信用崩壊と信用収縮による不況とはその性質が全く異なる。新型コロナ不況では、まずこの外部要因で影響をうけるのは、上述のハイリスクサービス産業領域である。これらの産業領域では、人々の活動度が高まることで、そのまま確率的な感染のリスクの拡大を意味している。これに対して製造業は、連鎖的な需要の縮退の影響は受けても一部の例外を除けば、その製造活動そのものには感染症のリスク小さく、感染クラスターの中心となることはない。通常の事業所も会食や会話のリスクを制御すればそれほどリスクは大きくない。それゆえ、現在の経済活性化施策はハイリスクサービス産業領域の救済に当てられている。その手段として用いられているのが、ハイリスクサービス産業領域の利用に対してインセンティブを与える「釣り出し型」の行動活性化施策である。「釣り出し型」の施策は表面上は、人々の行動を活性化させハイリスクサービス産業領域で需要を喚起させるように見える。しかしそこには人々の活動度の高まりと同時に感染のリスクが高まるという政策上の矛盾要因とは別に、感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体が感染の拡大と共に活動を自粛することに起因する政策効果の天井がある。この天井は、国や文化に依存した感染反応型のリスク回避的選好の度合いにより、あまり効果のない国もあれば、日本のように非常に効果的に機能している国もある。

前節のマクロの SIR モデルの拡張でも、またミクロなエージェントベースモデルによっても示された、感染結果とモード 2+モード 1 の感染対策との関係を示すランドスケープを模式的に整理すると図 7 のようになる。それぞれの丸は、モード 1 の感染対策のレベル毎に、モード 2 の施策と一定期間内の人口あたりの総死者数の間の代替関係を示す曲線となっている。それぞれの曲線は、モード 1 の感染対策を固定した上で、X 軸の経済活性化レベルを定めた時の最終的な人口当たりの死者を表している。モード 2 の活性化レベルの施策を変化させることで代替経路上で最終的な総死者数が変化する。

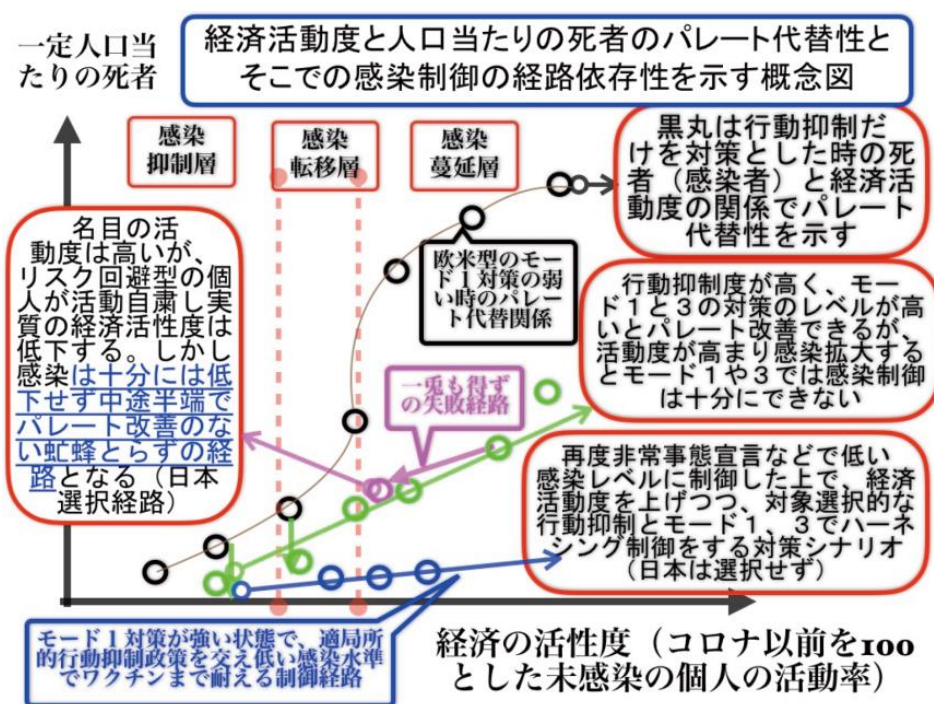


図7 感染対策と結果のパレー代替関係と政策経路の模式図

黒丸の経路は、欧米のようにモード1の感染対策の低い国々の辿った経路で、この経路上で感染のオーバーシュートとロックダウンによる抑制の間で大きく振動している。これに対して一番下の青丸の経路は、ロックダウンや自粛などで一度感染を押さえ込んだ後、低い感染レベルを維持している経路である。この上を左右に振れている政策を採用しているのは、独裁国家を除くと、ニュージーランドなど一部の国家である。これは一度領域内でのウィルスをかなりの程度排除した上で経済活性化を行うが、再度感染が拡大した場合には強い行動抑制により経済活性度を落としてでも（青いラインを左に戻し）ウィルスを排除する政策である。これを「感染抑制無くして経済活性化なし型施策」と呼ぼう。これに対して日本の政策は黄緑丸で示されるラインを左右に振れていると考えられる。日本はモード1の対策とモード3の積極的疫学調査のレベルが高いために、感染の天井を比較的低い水準に押さえ込んだが、非常事態宣言で一度感染レベルを落としたにも関わらず、その後の感染拡大局面で局所的な地域の行動抑制対策も含むモード2の対策を行わず、モード1の対策をニューノーマルとして喧伝した。さらに一定程度の市中感染を許容する形での積極的釣り出し型施策による行動の活性化を試みた。この日本型の政策経路と青丸で示したニュージーランドや台湾のような「感染抑制無くして経済活性化なし型施策」とどちらが経済的な損失が小さいかについては今後検証が必要となろう。

日本は第二派では東京都が、感染反応型のリスク回避的選好の個人の行動自粛とモード1対策を強化したことに加え、夜10時以降の夜の街の営業自粛要請をしたことが効果的に働き、結果として上限としての医療資源の逼迫をぎりぎり回避した。その上で2020年10月時点で、新たな積極的釣り出し型施策である“Go To Eat”が“Go To Travel”に付け加わり、ハイリスクサービス産業領域救済のために人の活動を活発化させようとしており、新たな感染拡大の前段階にある。そこでは既に指摘したように感染反応型のリスク回避型の選好を持つ消費者が釣り出されないことで経済活性化施策は、意図とは異なる経済活性化の上限を持つ。

日本は、4月に非常事態宣言を出す前の人流の現象から見ても、この感染反応型のリスク回避的選好を持つ主体の比率が比較的高いと考えられる。V-RESAS <<https://v-resas.go.jp/#population>>のデータによれば、東京都内の移動はコミュニティ内の移動を除くと3月から落ち、非常事態宣言が出る前に顕著に落ちている。この日本人のリスク回避選好の高さは、マスクの着用率の高さにも顕著に現れている。日本と欧米でのマスク着用に対する社会的ラベリングの文化的起源については今は問わないが、マスク着用の意思決定は明らかに異なった認知によりその行動がなされている。欧米では例え法的にマスクの着用を義務付けている場所でもマスクの着用率は決して高くない。モード1の感染対策の要が、マスクの着用と手指消毒であり、その実行管理を行うためには、マスク着用度をモニタリングすることは重要である。もう一つの要である空間距離は、日本では三密というリスクコミュニケーションによって広く人々に認知され、そのモニタリングも人流の情報というマクロレベルではそれなりに行われている。

マスクの着用については、yougov.co.uk という調査系のトラッカーサイトで調査がなされている。だがその調査が示す、イギリス、米国、さらに台湾でのマスクの公的な場所での着用率のデータは、実際に街頭でライブカメラを用いてモニタリングできるマスク着用率のデータと大きく乖離している。<https://d25d2506sfb94s.cloudfront.net/cumulus_uploads/inlineimage/2020-06-04/COVID%20face%20masks%20UK%20vs%20world-01.png>

<<https://yougov.co.uk/topics/health/articles-reports/2020/07/27/face-mask-use-surges-after-becoming-compulsory-sho>>

yougov の調査によれば、9月27日現在で米国もイギリスも75%超がマスクを公的な場で着用するとなっている。しかし少なくとも街頭のライブカメラで直接観察できる範囲では、欧米のマスク着用率は低い。筆者自身のライブカメラ及び Youtube による目視調査ではイギリスでは、5月でマスク着用率は10%以下、9月でも30%を超えてはいない。米国では、ニューヨークで、3月15日に Youtube で4.8%のマスク着用率だったが、感染の拡大と膨大な死者の経験を経て4月29日には88.2%と大幅に増加している。ここでは明らかに人々のリスク選好に関する変化と態度変容が見受けられた。しかし、9月の時点ではマスク着用率が再び低下しつつある。これらは街頭のデータであり、公的場所のデータではないが、場所の差異では説明できないほどアンケート調査と目視調査では差異がある。日本では4月以降街頭で80%以上、電車の中のような公的な場所では90%以上のマスク着用率となっており、街頭と公的な場の間の乖離は10%以内である。これは欧米諸国を含む多くの地域でマスク着用に関する、行為と自己評価の間に乖離があることを意味している。

感染対策の実行管理のためには、まずモード1のフィルター型の対策のモニタリングとそれによるフィードバックが求められる。行為と自己評価に乖離がある状況では、正確な状況を把握するためには、アンケート調査でなく行動観察が必要となる。マスク着用率については、ライブカメラを用い、マスク着用者の人数をカウントするためのシステムを構築し、それによりマスク着用の行動観察を自動化することが現実的である。そこで街頭のライブカメラの映像から、既存のディープラーニングのパッケージを用いて切り抜いた顔部分に対して、マスクの着用の有無を別途ディープラーニングで学習判別するという二段階のマスク着用の判別システムを構築した[Fukai,2020]。モニタリングデータは、<<https://frosty-kilby-ba7c62.netlify.app/>>で公開している。現時点では街頭で公開されている低品位のライブカメラを用いているので、その認識誤差は目視と比べればやや大きいですが、それでも着用率の行動観察と国際比較のためには十分である。今

後公衆衛生施策のためのマスク着用率の国際的モニタリングの必要性が認められるようになれば、専用のモニタリングポストに普通の精度のカメラを設置するだけで、十分信頼性の高いマスク着用率のモニタリングは可能である。そのために我々の開発したシステムは **GitHub** 上で公開している<<https://github.com/degulab/detectmasks>>。このシステムを援用すれば人数のカウントもできるので人流データの取得も可能となる。この種のシステムは技術的に難しい問題はなく、課題は運用体制の構築にこそあり、感染対策の実行管理のマネジメントの側の **R&D** が必要とされる。

感染対策に対するそれぞれのモードでの介入施策を、時間遅れなく実行するには、感染状況の時定数の短い状態推定もまた必須となる。感染状況のサーベイランスは現在、対策会議のメンバーによるレポートとして情報公開されている。だがこれをパンデミックサーベイランスとしてシステム化するためには大きな課題がある。すでに新型コロナに対するサーベイランスとしては、厚生労働省により **HER-SYS** [Health Center Real-time Information-sharing System]が導入された。だがその実際の利用率は低い。これについては災害時の医療情報共有システム **EMIS**[Emergency Medical Information System]でも同様の課題がある。一見デジタル化が進んでいるように見え、情報の受け手側の手間は削減されても、送り手側の組織にとっては、担当者を決めて **PC** から情報を入力するという手間は増えこそしても削減されない。これに加えて個人情報への壁もある。そこに存在するのは組織を超えた情報の流れを管理するシステムを、どのように導入するかという組織の実施問題や導入のインセンティブも含めて、全体としてシステム設計・構築・導入・運用に関するインテグレーション・デザインの不在と、インテグレーションを可能とする制度的な枠組みの不在という課題である。原理的には電子カルテからデータを抽出する企画である **SS-MIX** (Standardized Structured Medical Information eXchange) に基づき抽出した感染症に関するデータとレセプトデータから、パンデミックのみならず様々な公衆衛生上の課題に対して、サーベイランスとその上の加工、さらにエージェントベースのシミュレーションに基づいたシナリオ推計システムを構築することは難しくはない。さらに電子政府のセキュリティ基盤として北欧から欧州へと普及が進みつつある **X-Road** のようなセキュリティ基盤上で情報システム間連携を行うことができれば、個票情報の秘匿性とリアルタイム性の高いサーベイランスを共存させた上で、政策目的に応じた高次の加工統計をリアルタイムで構築することは十分可能である。問題はそのため **R&D** と導入実施のシナリオの全体像が描けていない点にある。

これは経済対策についても通底する問題である。効果的な経済対策のためには時定数の短い政策統計データの不在の問題は深刻である。通常経済統計は四半期ごとの延長推計によって計算される **GDP** の速報 (**QE:Quarterly Estimates of GDP**) と、年単位の確報を基盤とする。さらに産業構造や生産関数を表現する産業連関分析は、5年に1度改定される。この基幹統計におけるサーベイランスの時定数の遅さは **EBPM** での合意形成や政策実施にとって決定的なボトルネックとなる。2008年の統計法改正時の十三人の委員の一人であった筆者は、当時の報告で「統計システムの高度利活用に関する三つの提言」として電子的なサーベイランス統計を **EBPM** の為に構築する重要性を主張したが、残念ながら現時点まで電子的なサーベイランスに関しては大きなイノベーションはない <https://www.soumu.go.jp/main_sosiki/singi/toukei/2008wg/wg4/wg4_13/siryou_1c.pdf>, [Deguchi, 2010]。むしろ加工統計のあり方そのものについては、2008SNAへの移行、経済センサスや供給・使用表 (**SUT**) 体系への移行などの大きな変化はあったが、調査の時定数に関しては大きな変化は見られない。今後 **e-Invoice** の導入が本格的に進む中で、リ

リアルタイムにコモディティフローを把握することが可能となる条件は整いつつある。しかし、ここでもビジョンの不在が壁となっている。すでに欧州では、e-Invoice などのリアルタイムデータに基づくリアルタイムエコノミーのビジョン策定が始まっている中、日本の EBPM のための時定数の短い政策統計データの不在の問題は深刻である。状態測定の時定数が長ければ、政策的介入制御の時定数は長くなり、振動や介入の逆効果も起きかねない。現状では、経済状況のリアルタイムの把握には民間のデータを代理変数とすることで、これに頼るしかない。日本では経済産業省の V-RESAS <<https://v-resas.go.jp>>が、英国では Financial Times <<https://www.ft.com/uk-econ-tracker>>が、新型コロナ下での経済状況の月単位の把握のために、民間のデジタルデータを代理変数とした経済状況のレポートを出している。

しかし、個々の事業所の経営状況のデータを把握することはこれではできない。エストニアの電子政府システムのように税務データの一元化された利活用が可能であれば、「昨年と比べ収入が50%低減した」といった条件を満たす事業所を把握することが十分可能となる。しかし税務データなど目的外利用の禁止（内部規制レベル）から、統計データの一元的利用のできない状況が、経済的な問題状況のリアルタイムでの把握をより難しくする。

さらに大きな問題が、経営的な視点からの業態別の新型コロナによる財務状況（ストック）やキャッシュフローの損益分岐点分析ができておらず、これらに基づいた対策の枠組みそのものが議論されていない点にある。新型コロナウィルスの感染拡大で生じた需要の消失は、すでに述べた様に実空間の B2C ビジネスの一部、対面消費の一部で生じた。無論そのインパクトは、雇用の悪化も含めてサプライチェーンを通じて様々な領域に波及し、結果として B2B を含む多くの産業領域に波及している。しかしその波及はまだら状であり、一部ではあるが需要がシフトすることで業績を伸ばしている領域もある。これらの変化の中で、大きな問題が、需要が復活するまでの間に、影響を受ける産業領域での倒産や離職を含めて、資本（人的資本も含む）が毀損されることである。この資本の毀損をどの程度防げるかが、ポストコロナの世界での、世界的なサプライチェーンの再編も含め、経済復活の要となる戦略となる。

（１）物作り企業での劣後債支援と需要シフト施策

製造業の人的・物的資本の保全は、長期的に極めて重要である。またポストコロナの世界での産業転換も見据える必要がある。そもそも物づくりに関しては、工場は有毒ガスや塵埃など様々な内部リスクに対する対策が行われており、操業上での感染リスクは十分制御可能である。従ってリスクは国内外の連結したサプライチェーンから波及する需要の毀損にある。これに対する資本保全策は一定規模以上の企業であれば、10 年程度の猶予を持つ資本性劣後ローン融資による資本増強で一定程度対応できる。ただしこれには、金融機関側の無担保ローンを可能とする企業評価能力が壁となる。他方で金融機関のリスクが課題にならないような政策側の貸し倒れリスク支援策もセットで必要となる。この劣後ローンによる支援は日本政策金融公庫などにより既に始まっており拡充が期待される。他方、需要の側については、B2C の家電や自動車、住宅のうち、巣ごもり需要の効果がなく、購入の先送りがなされる可能性の高い、自動車や住宅などについては、積極的な需要シフト施策が検討されるべきだろう。エコカー補助金のように期間限定的なインセンティブはこれまでも一定の効果をもたらしてきた。

（２）ハイリスクサービス産業領域での資本保全と需要シフト型の支援

ハイリスクサービス領域では、対面需要の消失により、多くの企業が存続の危機にさらされて

いる。これに対して現在中心的に行われているのが、消費者の釣り出し型のインセンティブ施策である。しかしハイリスクサービス産業領域の中小企業の多くでは、損益分岐点となる売上は操業度が高いところにあり、仮に人々の活動が戻ったとしても、新型コロナの空間密度対策で座席数を半分にすると、損益分岐点となる操業度がそれ以上の多くの企業はそれだけで赤字営業となる（図 8）。

それ故もあり、空間密度を高くしても感染リスクが上がらないと主張している業態では、空間密度対策を緩める様々な施策が、釣り出し型の活性化施策に加えて行われ始めている。しかしこれらの施策は、多少なりとも公衆衛生的な対策と矛盾せざるを得ない。モード 1 の対策をそれなりに精緻に強化しても、それだけで感染を抑制することは困難であることは、モード 1 対策の究極が、病院での医療従事者による N95 マスクや手袋、フェースガードの着装とゾーン区分からなる PPE(Personal Protective Equipment)によるの感染対策であることを見れば理解できるだろう。一般の人々がウィルスに対する抗体価がほとんどない状況で、モード 1 の対策のレベルを高くするだけで感染症を防ぐことは不可能である。だが他方で経済の側もハイリスクサービス産業領域の企業が低い経済活性度でかつ感染対策による低い顧客の収納力の下で生き残ることも困難である。

パンデミック下での操業度が損益分岐点を下回る多くのハイリスクサービス産業領域では、キャッシュポジション(手元流動性)の低い中小企業は今後 1 年持ちこたえられないリスクがある。これらの産業領域での感染リスクフリーの経済対策として、次項で述べる「人的資本高度化支援施策」に加え、「積極的需要シフト施策」、「遠隔リーチの支援とそのためのイノベーション支援を含む業態転換支援施策」、「積極的資本保全施策としての休業支援」などの諸施策が挙げられる。積極的需要シフト施策とは、食事や旅行などの対面サービスの権利を一定期間シフトした後で利用可能とするクーポンを販売する、あるいは施設利用の一定期間後の予約権利をオプションとして販売する施策であり、一部では既に民間ベースで試みられている。この需要シフト施策は限界があるとはいえ、一部の対象施設にとってはそれなりに効果的であり、とりわけ利用予約権のオプションはふるさと納税などとの組み合わせ支援をすることとで、十分大規模な実施が可能となる。遠隔リーチのための支援施策としては、レストランの宅配サービスのようなデリバリー支援型のものサービスは注目されているが、課題はむしろスポーツや観劇、エンターテインメント領域での箱を埋めるビジネスのデジタル革新にある。すでに歌舞伎や講談などの観劇やコンサートなどのエンタメ領域では、遠隔での有料観劇の実験を様々に自主的に行なっている。これは今後、VR (Virtual Reality) と組み合わせることで、巨大なデジタルインバウンド市場を構築できる可能性がある。エンタメ領域のみならず観光領域でもデジタルインバウンド市場には十分な可能性があり、バーチャルな遠隔リーチとリアルな参加の組み合わせによる新たな市場を一気に開拓できるチャンスでさえある。

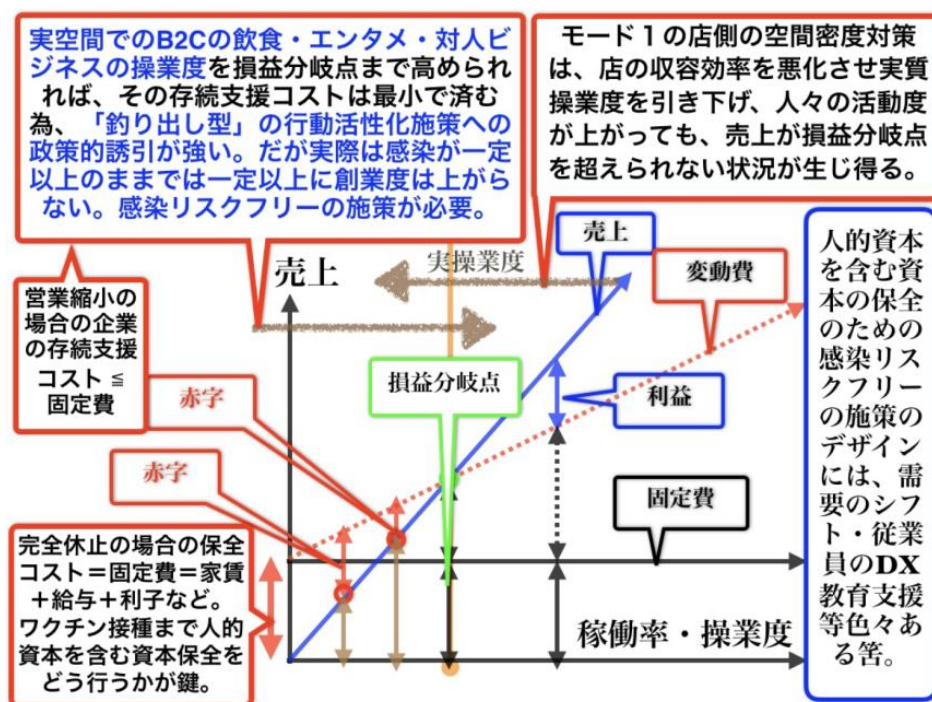


図 8 損益分岐点から見る中小企業の支援施策の課題

これに対して積極的資本保全施策は、固定費の中で家賃や借入金利子支出のない小規模な事業所に対して、次項で述べる人的資本のDX高度化支援によるデジタル能力学習支援と給与支援をセットで行うことで、新型コロナの感染が一息つく1年後まで事業所を休業することを支援する施策である。自己の不動産で営んでいる生業であれば、金利負担の1年凍結などの支援施策を組み合わせれば、サービス系のみならず多くの事業所で一時的な休業による資本保全ができる可能性がある。

(3) 人的資本のDX高度化のための遠隔職業訓練支援

ハイリスクサービス産業領域も含む多くの中小製造業では、人的資本の毀損が大きなリスクになる。これに対して雇用調整助成金は十分な効果をもたらしているとは言えない。これに対してはより積極的な人的資本の高度化施策を早急に導入すべきである。従来従業員に対する学習補助は税法上、業務と直接関係しなければ、迂回所得として課税されていた。今日ネットワークやデジタル能力の涵養は人的資本の高度化の為に、新型コロナとは関係なく必要とされている。特に社会人に対する能力再構築は、フィンランドの様に無償の大学を通じて行われる学び直しの経路が構築されているわけでない。日本の社会人の能力再構築によるフリクション型失業の防止と、人的資本の高度化のための場の構築はそもそも喫緊の課題である。ちなみにいわゆる専門職大学院は、これらの目的のためには失敗している。

日本では既に人材開発支援助成金（旧キャリア形成促進助成金）のように訓練経費や訓練中の賃金等を助成する制度もあり、また職業訓練受講給付金による求職者支援制度もある。これらを至急拡充し、中小企業の従業員から、フリーランサー、失業者も含めて広範な対象者が、デジタルな遠隔講義によって、賃金を得ながら様々なプログラムで広範なDX能力の涵養が可能な学習&生活支援のプログラムを早急に立ち上げ、これと休業支援がペアで実現できるようすべきであ

る。学習プログラムを提供する側は、大学から各種学校、従来の職業訓練大学などの訓練校など一定の基準を満たし Zoom などでの遠隔教育のできるところであれば、教育組織のみならず、情報教育プログラムを持つ企業も含め、一定の基準の教育プログラムを逐次登録し、アクセス機材の補助も含めて部分的な立ち上げを開始することで、年内に雇用調整補助金と並ぶ失業や給与補助の施策として大規模に実施することができれば、日本の小規模事業所の人的資本の底上げに貢献しポストコロナ時代の国際競争力に直結する筈である。

帝国データバンクの倒産情報によれば 2020 年度 4 月以降の倒産件数は、5 月が裁判所の業務縮小で法的整理手続きが滞留したことによる大幅減少を差し引いても増加しているとは決して言えない状況である<<https://www.tdb.co.jp/tosan/index.html>>。ただしこれは法的な意味での資金ショートと借入金の返済不能による倒産件数である。自主廃業や休業の形で市場からの退出はかなり多いことが想定できる。しかし法的な倒産でなければ、ここで提案した積極的資本保全施策により一時的な休業による資本保全ができる可能性がある。

5 結論

新型コロナに対する経済対策は、需要釣り出し型でかつ人々のリスク認知に介入するインセンティブ施策ではなく、人的資本を含む資本保全とさらに資本の高度化のための感染リスクフリーの施策に軸足を移すべきである。だが現状これらの施策を機動的に行う為のリアルタイムのサーベイランス・加工統計・推計を行うためのインフラが全くと言って構築されていない。ポストコロナの時代には、こうした対策を迅速に打てるリアルタイムの EBPM に向けた電子的なサーベイランスとそれを個票を秘匿して加工統計を目的に応じて機動的に構築できる、公的データレジスタとその整備が求められる。

この様な施策では個人のデータの保護が課題となるが、他方でエストニアの電子政府の様に、ワンストップの行政サービスシステムが人々にもたらす便益も大きい。しかし無論数百万以下の人口の北欧諸国と 1 億以上の人口の日本ではその課題が異なるのも事実である。課題は、個人の識別のマイナンバーの導入による行政サービスのワンストップ化だけにあるのではない。もう一つ重要な課題が企業の側の経済活動のリアルタイムの把握とその政策への利活用である。そこではマイナンバーとは別の事業所の識別コードの一元化の課題がある。平成 25 年に交付された「番号法」に基づく法人番号が、企業にとって税務を含め多くの行政手続きで用いられる基盤となる。しかし統計調査におけるビジネスレジスターなどでの法人番号への一元化はまだ途上にある。また EDI などでも利用される GLN (Global Location Number) は法人番号とは異なり、einvoice の利活用などを考える上で今後この一元化が課題となる。総じて個人のデータの収集と利活用は企業の側は熱心だが、企業自身の取引データや環境データなどのトレーサビリティを管理することに対しては決して熱心でなく、問題の俎上にさえ上がらない。企業に対しても個人に対しても、電子的な個票データを用いたトレーサビリティの高度化を行うためには、個人や企業の法的な権利侵害を生じさせないために、法制度的のみならずシステムの担保が必要となる。この一つとして個票データへのアクセスやトレース自体がトレースされ開示され得るダブルトレーサビリティの担保はシステム上の重要な課題となる。

本報告では、感染プロセスに対して、メカニズムなしに結果としてのエビデンスを問う、静的で統計的なエビデンスベースの EBM, EBPM に対して、マイクロなメカニズムと対策を組み込んだマイクロモデルの重要性を強調した。そこで求められるのは、マイクロな感染の動的プロセス

モデルを対策の粒度にあわせて構築し、それに基づいて対策シナリオのランドスケープをシミュレーションするモデル化能力の高度化である。これは新型コロナ対策のみならず、今後の時定数の短い電子スキャンデータに基づく EBPM の高度化の流れの中で重要な R&D 上の課題となる。これを新しい時代の政策支援の枠組み構築の課題として整理すると、1) 電子的な統計データのサーベイランスと個票を秘匿した利活用のためのセキュリティシステムを含む、インフラとしてのデータレジスターの整備を、個人データのみならず企業データに対しても行うこと、2) その上で様々な目的に応じた加工統計がリアルタイムに構築できること、3) これらのデータに基づく、エージェントベースのマイクロモデリングによる、政策シナリオ推計が容易に行われ、これらが EBPM での認識の共有や合意形成の基盤となること、という三つの課題にまとめられる。そこではハードウェアな技術ではなくソフトな技術としてのシステム統合のためのビジョン構築やソフト的なシステムデザインの技術が求められる。

文献

- [Axelrod, 2008] Robert Axelrod, Michael D. Cohen, Harnessing Complexity, Basic Books, 2008
- [Deguchi, 2004] H.Deguchi, Economics as an agent-based complex system: toward agent-based social systems sciences, Springer, 2004
- [Deguchi, 2010] 出口弘, 榊俊吾, 大貫裕二, 電子スキャン統計の構想とそのアーキテクチャデザイン, 社会・経済 システム, 社会・経済システム学会, Vol.31, pp.115-120, 2010
- [Deguchi, 2011] Hiroshi Deguchi, Tomoya Saito, Manabu Ichikawa, Hideki Tanuma, "SIMULATED TABLETOP EXERCISE FOR RISK MANAGEMENT - ANTI BIO-TERRORISM SCENARIO SIMULATED TABLETOP EXERCISE", Development in Business Simulation and Experimental Learning, vol. 38, pp. 1-21, Mar. 2011
- [Deguchi, 2013] 出口弘, 研究のための方法論－社会システムの制度デザインの方法論：政策科学の方法としてのエージェントベースモデリング&シミュレーション, 計測と制御, 2013, Vol.52, No.7, pp.574-581
- [Fukai, 2020] 深井颯, 石塚康成, 谷崎浩一, 出口弘, 画像認識とライブカメラを用いた国・地域別のマスク着用率サーベイランス研究, 公衆衛生学会 2020 年度大会, 示説 P-13-5-7
- [Ichikawa, 2013] 市川学, 出口弘. 感染症実用シミュレーションにおける仮想都市構築法の違いによる結果への影響分析－日常生活スポット内包型セル型仮想都市モデルの必要性－. 計測自動制御学会論文集, Vol. 49, No. 11, p. 1012-1019. 2013
- [Inamasu, 2012] Tomoko Inamasu, Kouji Sudo, Shingo Kato, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tadanori Shimizu, Tadami Maeda, Shuhei Fujimoto, Toru Takebayashi, and Tomoya Saito, , "Pandemic Influenza Virus Surveillance, Izu-Oshima Island, Japan", Emerging Infectious Disease, Vol.18, No.11, pp.1882-1885, 2012
- [Kanatani, 2008] 金谷泰宏, 出口弘, 齋藤智也, 兼田敏之, 小山友介, 市川学, 田沼英樹, 新型インフルエンザに対するパンデミック対策プログラムとプロジェクト分析, オペレーションズ・リサーチ, 2008; 53 (12) : 667-671.
- [Kanatani, 2013] 金谷泰宏, 眞屋朋和, 富田奈穂子, 市川学, 出口弘, 社会シミュレーションを用いた保健医療サービスの評価, 計測と制御, 2013, Vol.52, No.7, pp.622-628
- [Nguyen, 2014] Dung Minh Nguyen, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tomoya Saito,

- Shuhei Fujimoto. “An Analysis on Risk of Influenza-like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation”. Public Health Frontier, 2014
- [Ono, 2020] 小野功, 市川学, 出口弘, 大規模エージェントベースシミュレーションのための SOARS Toolkit の提案, 計測自動制御学会 SSI2020、2020.11
- [Tanuma, 2007] 田沼英樹、出口弘、エージェントベース社会シミュレーション言語 SOARS の開発、電子情報通信学会論文誌 D Vol.J90-D No.9 pp.2415-2422, 2007
- [Utomo, 2008] Utomo Sarjono Putro, Santi Novani, Manahan Siallagan, Hiroshi Deguchi, Yasuhiro Kanatani, Toshiyuki Kaneda, Yusuke Koyama, Manabu Ichikawa, Hideki Tanuma, Searching for Effective Policies to Prevent Bird Flu Pandemic in Bandung City Using Agent-Based Simulation, Systems Research and Behavioral Science, 25, pp.1-11, 2008
- [Zunyou, 2020] Zunyou Wu, et al. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China - Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention, JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

注

- [1] エージェントベースシミュレーション SOARS の GitHub
<https://github.com/degulab/SOARS>
- [2] 実行可能形式での COVID-19 対策の SOARS によるエージェントベースシミュレーション
<http://gaia.dis.titech.ac.jp/public/i0n4wAOMNEJAhrkB8PFxTROAW3f8UUIu6XLzV1TLMRJI>
- [3] COVID-19 のエージェントベースシミュレーション結果
<http://www.socsys.org/blog/2020/04/05/statistical-multi-objective-social-control-of-infection-process-of-covid-19/>
<http://www.socsys.org/blog/2020/04/05/covid-19> 感染プロセスに対する社会的コントロール
シス/
<https://www.slideshare.net/HiroshiDeguchi/presentations>
- [4] 社会に実装されるテロ対策のための科学技術の在り方に関する調査研究（独）科学技術振興機構社会技術研究開発センター「天然痘バイオテロ対策のシミュレーション机上演習」[2008 年 07 月 31 日]英国側参加者ヘッドである、元 MI5 のテロ対策部長からも、「極めて有益かつ興味深いテーマである」とのコメントを得た
<https://blog.canpan.info/ct-ristex/archive/20>
- [5] 出口弘、榊俊吾、統計システムの高度利活用に関する三つの提言、統計委員会第 4 ワーキンググループ第 12 回配布資料、http://www5.cao.go.jp/statistics/wg/wg4/wg4_12/siryou_2.pdf

COVID-19 医療情報センターを中心とする医療情報管理体制構築の提案

松村泰志（大阪大学大学院医学系研究科）

私は医療情報学を専門にしているが、実は COVID-19 に関しては特に関わっていない。今日は医療情報学の立場から、こういったシステムを構築するのがいいか、私なりの考えを紹介したい。

医療情報システムの現状

- ・ 2000年から電子カルテシステムが開発され、医療機関に導入された。
- ・ 2019年時点で、400床以上の病院では、85.4%に導入されている。
- ・ 各医療機関は、機密性の高い情報を管理していることから、ネットワークの接続、医療データの流通には極めて慎重。
- ・ しかし、医療は1医療機関で完結することではなく、医療連携のニーズがあり、Electronic Health Record(EHR)が構築され、地方での導入が進んでいる。
- ・ 臨床研究データを効率的に収集することを目的に、電子カルテのテンプレートを利用して、診療録のデータを収集する方式が開発され、J-DREAMS(糖尿病)、がんゲノム医療、阪大OCR-net等で実用化されている。
- ・ スマートフォンの普及により、個人に本人の医療データを返す、Personal Health Record(PHR)の可能性が見えてきており、その実証がされている。

図 1

まず、医療情報システムの現状をお話する（図 1）。2000 年頃から電子カルテシステムが開発されてきて、徐々に普及してきた。2019 年の統計では、400 床以上の病院では 85.4%とかなり普及してきており、コロナ感染の患者さんを受け入れている病院のほとんどで、電子カルテが動いていると推測する。各医療機関は、電子カルテの情報は非常に機密性の高い情報と考えており、これが万が一漏えいしてしまうと相当大変なことになるため、ネットワークを使って医療データを外に出すことに対して極めて慎重である。そのため、各医療機関の中に情報が閉じ込められているのが現状である。一方で、医療というのは一医療機関の中で完結するものではなく、医療機関間で患者を紹介し合って、連携して医療が成り立っている。そのため、医療機関間での情報連携が必要との意識は非常に強い。

通常の医療において、Electronic Health Record (EHR) を構築して、情報連携を目指す動きがある。地方の方がこういった面での実行力があり、EHR を形成して地域医療に活用しているところがたくさんある。

臨床研究データについては、これまで、Randomized controlled trial がエビデンス創出において信頼性が高く重視されてきた。一方、最近では、現状をしっかりと捉えながらエビデンスを出す方法、すなわちリアルワールドデータと言われるが、これを利用した観察研究による手法が出てきて注目されている。これは 1 つには、電子カルテが日本のみならず世界で普及しており、そこからデータが取れ、エビデンスが出せる可能性が見えてきたことが背景にある。日本でも幾つかのトライがされている。電子カルテには通常はフリーテキストで書かれてしまい、なかなかいい情報が取れないが、テンプレート（入力フレーム）をあえて使ってデータを入力することで、コード化されたデータを収集することができ、これを集めることで観察研究ができる。例えば、J-DREAMS という糖尿病のレジストリ研究でテンプレートによるデータ収集方式が利用されて

おり、がんゲノム医療でも同様の方法が導入されてデータ収集をしている。後ほど紹介するが、阪大と関連病院でネットワークを構築してテンプレートを利用してデータを収集しており、実績が少しずつ出てきているというところである。

もう一つの考慮すべき重要な点は、スマートフォンの普及によって、個人が医療情報の領域に関わることができるようになったことである。ここは非常に大きな点で、それを利用して **Personal Health Record (PHR)**、すなわち個人を軸とした医療データの収集の可能性が見えてきた。スマートフォンが普及してから時間がたっていないため、まだ **PHR** がどんどん普及している状況ではないが、いろいろなところでこれを目指したプロジェクトが動いている。

電子カルテデータからの臨床研究データの収集について、阪大の事例を紹介したい。阪大病院を含め 19 の関連病院から効率的に臨床データを集めるために、これらの病院間をセキュアなネットワークで結び、それぞれにテンプレートを配って、そこに入力されたデータを阪大のデータセンターに集める事業をしている。これによって、診療録を書きながら臨床研究の症例報告書を書くことができることになる。また、検査データや処方データの取り込みや、画像データの自動送信が可能となった。もしその患者さんがあるレジストリに参加していると、その患者さんのカルテ画面を開いた時に起動ボタンが点滅し、データ入力すべきテンプレートを示すリスト（イベントリスト）が表示される。ここからテンプレートを選択して入力すると、電子カルテの経過記録にデータが記録される。イベントリスト内の 1 つのテンプレートの入力が完成すると、レポート提出ボタンが押せるようになり、これを押すことで、入力データが **Operational Data Model** という標準的な電子症例報告書の形になってデータセンターに送られる仕組みとなっている。

PHR についても阪大病院で産科の患者さんから手始めにトライアルを行なっている。患者さんにデータを渡すまでの流れを図 2 に示す。まず患者さんにアカウントを作成してもらい、その患者さんのデータを電子カルテから取り出して、これを **HL7** の **FHIR** という標準規格の形に変換し、情報銀行と呼んでいる **PHR** のセンターシステムに送る。ここに患者さんのスマートフォンでアクセスすると、自分の妊婦健診のデータや超音波検査のデータが閲覧できるようになっている。

阪大病院で実証中のPHRのシステム

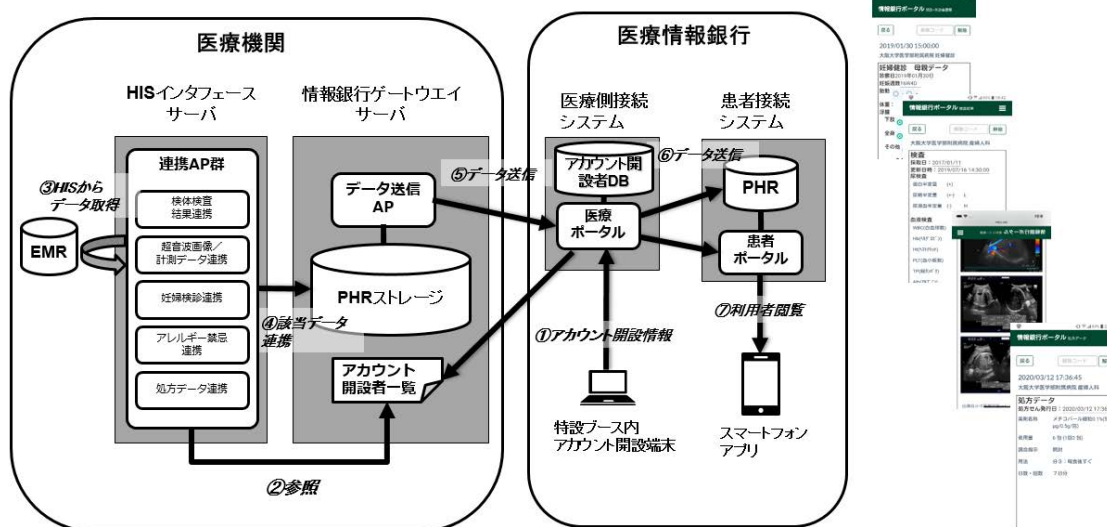


図 2

こういった背景を踏まえ、COVID-19についてどのようなシステムを構築するべきかについて、私なりに考えてみた。

まず、医療情動的な観点で、どういう情報を収集するべきかを考えた(図3)。まず個人に関する情報、次に個人のCOVID-19検査の情報、今後ワクチンが出てきた際にはワクチン接種の情報の記録が必要となる。それから、感染した患者さんに関する記録、例えば、どこで治療しているのか、検温を含めた患者さんの日々の状態、検査結果、さらに転帰といったものを記録していく必要があるだろう。また、医療機関においては、その患者さんが、どういう重症度であって、どういう投薬内容で、どういう治療をいつから実施されたのか、検査結果はどう動いて、画像データもできれば収集し、その患者さんの経過を追えるようにしたい。さらに、医療機関自身の状況も政策的に非常に重要になってくるため、そういった情報を集めることが必要だろうと考えた。

COVID-19関連の収集すべき医療情報

個人のに関する情報

- ・個人識別子、生年月日、性、居住場所、勤務場所

個人のCOVID-19検査・ワクチン接種の記録

- ・個人識別子、COVID-19検査の実施日、検査の実施設、検査の種類、検査結果
- ・個人識別子、ワクチン接種日、ワクチン接種施設、ワクチンの種類

感染患者の記録

- ・個人識別子、感染発覚時までの行動履歴、接触者(個人識別子)、感染発覚時の状態、治療場所、日々の症状、日々の体温、(COVID-19検査(検査日、結果))、転帰

医療機関における患者の記録

- ・個人識別子、入院医療機関識別子、入院日、入院病棟、入院時の状態、投薬内容(開始、終了日)、人工呼吸器(開始、終了日)、ECMO(開始、終了日)、COVID-19検査(検査日、結果)、検体検査(検査日、検査種、結果)、画像検査(検査日、検査種、結果)、画像

医療機関情報

- ・医療機関識別子、入院病床数、コロナ患者受け入れ病床数、コロナ患者受け入れ可能数

図 3

次に、収集したデータの利用方法であるが、当然地域の感染者状況の把握があるが、加えて治療の評価を実施するべきと考える。もちろん治験は必要であるが、一方で、観察研究ベースで調べていく系もあってしかるべきだと思う。実際には、施設によって治療法が違うはずなので、同じ重症度、年齢層のマッチングを行ない、治療法の違いによって回復の早さがどう違うのかを評価する系をつくる。また、ワクチンが出てきたら、そのワクチンの評価をする必要がある。

ここで大事なのが個人識別子である。1 人の人が同じ人であることを識別することは極めて重要である。マイナンバーが医療等 ID と呼ばれる個人識別子として使えればいいが、実際にはまだ使える状況になっていない。そのため、例えば、個人の携帯電話番号等で識別子の代わりにしていったって、そこから紐づけられた COVID-19 用の個人識別番号を発番し、それで管理していく方法が考えられる。いずれの方法でも良いが、全国で統一した方針で個人識別番号を管理するとの方針が必要と考える。

もう一つ大事なのがセンターを設置することである。こういう情報システムがばらばらに存在するのはあまり望ましい状況ではないため、特に COVID-19 に関しては、情報を集約化させることが非常に大事だと思う。日本に 1 か所、COVID-19 の医療情報センターを設置して、そことネットワークを接続してデータを集めるとの考え方が必要なのではないか（図 4）。保健所と検査実施機関、さらに個人とセンターとの接続は既に実施されているようであるが、病院との接続はまだないと思う。こうしたところから、まず着手していくべきではないかと考える。

COVID-19医療情報センターを中心とする医療情報管理体制

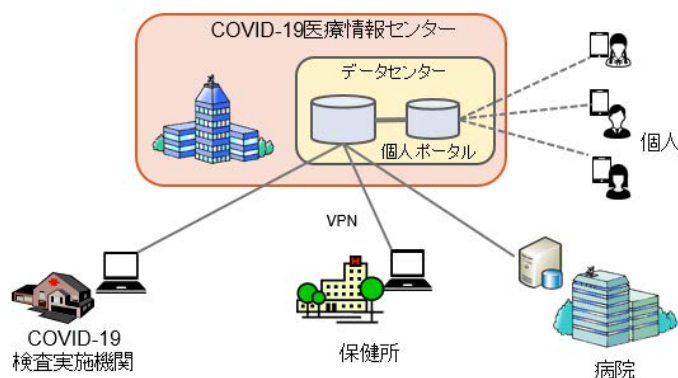


図 4

こういうシステムができた後に必要な、各機関の対応について考える。保健所では医療情報センターとつなぎ、個人がスマートフォンで入力したデータもうまく活用しながら、データを集めていくことが必要だろう。医療機関においては、個人識別番号にひもづくデータを病院側から医療情報センターに送ること、これによって観察研究を実施するベースが出来上がるため、治療法を取捨選択する上で非常に重要なデータベースができると考える。また、これは既にやられていると思うが、病院ごとの患者さんの受入可能数などを登録することで役に立てていくことができる。個人に関しては、自分自身の情報の閲覧や入力の窓口となるスマートフォンを最大限生かすべきと思う。

以上、発表した内容を総括する（図 5）。まずは、COVID-19 に関する医療情報を集約する管理体制を整備すべきである。さらに、個人の識別が非常に大事になってくる。個人がどういう経過

を取っていくのかをトレースできるように、個人識別子にひもづけてデータを収集すべきと考える。既にやり始められていると聞いているが、総括のリストに記載したことを実施し、さらに医療機関を接続し、ここからのデータも集めて、治療薬の有効性の評価やワクチンの有効性の評価を行うべきと考える。

総 括

- COVID-19医療情報センターを設置し、一括してCOVID-19に関する医療情報を集約・管理する体制が必要
- 各保健所、検査機関、医療機関が接続し、個人識別情報(携帯電話番号)を手掛かりに、個人管理番号を発番し、その番号でデータを管理
- COVID-19の検査結果、ワクチン接種のデータを入力
- 保健所職員が、受け入れ可能医療機関を検索
- 検査陽性者の治療場所の入力
- 患者自身による症状、体温の入力
- 医療機関から、患者の診療データをCOVID-19医療情報センターに送信
- 地方自治体が、地域の感染状況、医療機関の逼迫度を把握
- 観察研究による治療薬の有効性の評価、ワクチンの有効性の評価を行う

図 5

医療情報デジタル化のボトルネック－医療機器材料・医薬品の ロジスティックスの観点から

柳沼克志（シーオス株式会社）

本日は企業の立場からということで、お話しさせていただく。ほとんどの方はシーオスをご存じないと思うが、我々は IT*ロジスティックスということで事業を進めており、20 年の歴史がある。まず、シーオスと医療との関わりを説明する。本社は恵比寿で、事業所は川崎事業所、大阪事業所があるが、この事業所では、医療機器メーカーやディーラーの物流業務、つまり倉庫で物を預かって、そこから配送するという業務を行っており、その医療物流に必要な業務資格を持っているというのがシーオスの 1 つの側面である。また我々はコンサルタントとテクノロジーエンジニアを有し、いわゆるコンサルティング会社であり、また IT システムやロボットをつくらしている IT ベンダーの側面もある。

今回の新型コロナとの関係では、大手検査会社に対して、検体を集荷するための集荷システムを提供している。先ほどみらかの方から話があった通り検体を集めてくるが、我々のシステムを使って約 1,700 人の方が全国で検体を集荷している状況である。

医療ロジスティックス上の課題、現状ということで、具体例として、整形医療機器の例を示す(図 1)。内閣府の戦略イノベーションプログラムにて、整形医療機器の実証実験を行なっている。左下の写真はトラウマといって、骨折等の整形、インプラント向けのスクリューだとかプレートが 100 点以上入っている。患者さんのひざなどを開けて、ここからサイズの合うネジやプレートを探し出す。その上で使ったものはもちろん患者さんに入って、使わなかったものは返却される。こうして、医療機器・材料がオペごとにメーカー、ディーラー、それから病院と移動し、使われたものは病院にて記録され、使われなかったものはメーカーまで戻って、検査・洗浄等を経て、またロジスティックスサプライチェーン上をぐるぐる回るといような構図になっている。この結果どうなっているかというと、貸出しをしていく上でディーラーや病院が紙伝票と現物の目視検品業務を繰り返すため、非常に業務負荷が高い。それから、在庫しているものについては一々デジタル管理できないため、紙伝票、電話、ファクスによる発注や在庫管理を行っており、その結果、在庫の廃棄等発生している。医療従事者の方は今大変忙しいが、こういったアナログでの機器の在庫管理、消費管理、保険請求業務といった間接業務のために、本来業務に割ける時間が低下している状況がある。

医療ロジスティクス上の課題：整形医療機器の例

医療機器材料の供給は、ディーラーと医療機関の技師・看護師のアナログ業務により支えられている。

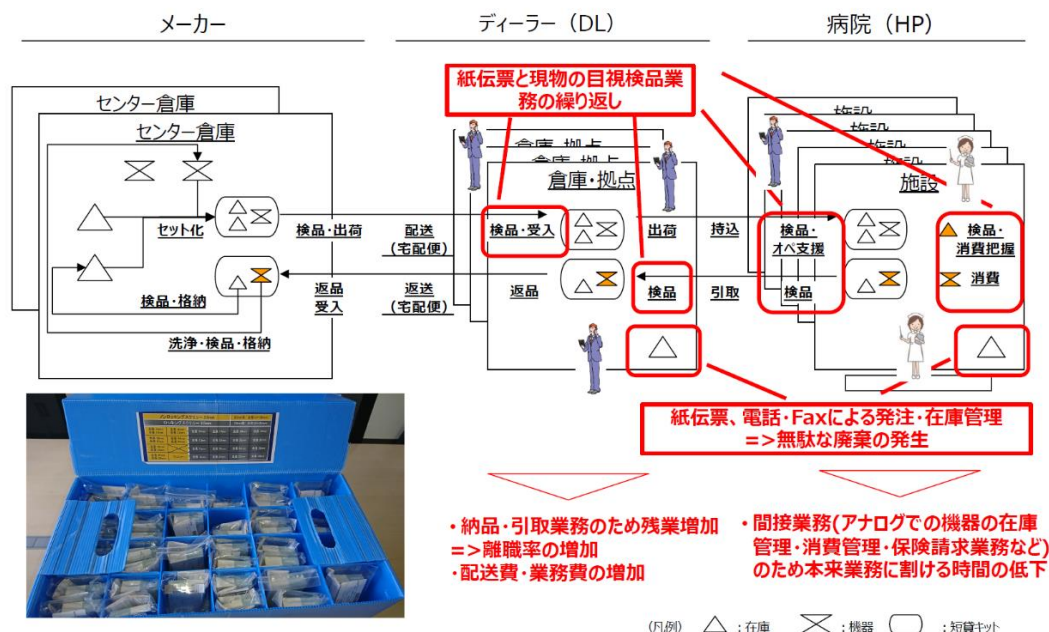


図 1

検体集荷との関連性でいくと、1 点目として一点一点がアナログ管理されている点が類似している。シリジ等に検体が入っているものというのは、データタギングがされていないため、全て目チェックして管理されている。それから 2 点目として、検査の場合も、集荷がされてまたそれを報告するというので、動脈と静脈の方向性がある。この 2 点が検体集荷と整形医療機器・材料の共通点と思う。そして過誤と言った品質と非効率な業務というのが課題ではないかと考える。

そこで、我々が提唱しているのがデジタルツインである。先ほどの例のように、医療機器や検体は行ったり来たりする。物流と情報流、これを一体で管理するというデジタルツインを実現し、サプライチェーンに関わるステークホルダーでデータを共有することで、医療全体の品質強化と効率化が図られるべきではないかと考える。医療現場の皆さんからすると、これにより物流業務から開放されることにつながる。

効果としてはいくつかあるが、今日是一例として、消費データから、適切な在庫数量の管理と調達をするという例について説明する。あるディーラーでの取扱い商品について、横軸に日付、縦軸に累計出荷量、つまり使われた量の実績というグラフを見ると、ほぼ一直線になる。これは正規分布しているということを示す。途中、このグラフ上で凸凹があり多少振れ幅がある商品もあるが、基本的にはグラフに打つと、出荷数が違うだけで、みんなきれいなベルシェイプの正規分布となっている。これは一部の商品だけに言えることではなく、あるディーラーの物流センターで取り扱っているアイテムを調べたところ、2 万点以上あるうち 95.7%は相関係数が 0.8 以上であった。つまり、これはほとんどが統計で処理が可能ということになる。今は在庫管理を人手でやっているが、基本的にはこういったデータさえ集まれば、システムで自動的に適切な在庫が

管理できるんじゃないかという一例になる。

この効果について、実際にディーラーの実績に対して試算をしてみた。匿名化しているが、この青い点が、三重、豊田、新潟など各支店を表す。先ほど説明した正規分布においてシグマ値をどう取るかによって在庫量は変わってくるが、シグマ値を例えば3シグマで取り99.7%吸収できるという状況においてやると、これでも在庫量が20%下がる余地があることがわかる。その結果、在庫日数、ディーラーがどれぐらいの日数分持っているかというのが12日から10日で済むことになる。そうすると、医療現場の方からすると、在庫を減らすため、欠品しちゃうんじゃないか、必要なときになくなるんじゃないか、ということを心配されると思うが、実は品切れ率は現状の半分になる結果となる。

2万以上のアイテムを人手で発注点、在庫基準を管理すると、結局追いつかない。そのため、在庫は多くなるし、医療現場にとって必要なときに必要なものが届かないという品切れが発生してしまっているという状況となっている。もし、現場の消費データがディーラーやメーカーに伝われば、この例のように、自動的にある程度品質も効率もよくなるのではないかと考えられる。

まとめると、デジタルツインを進める上での課題として、セキュリティには最大限の注意を図りながら、各ステークホルダー間でのデータ共有を推進する必要がある（図4）。

デジタルツインを進める上での課題

医療ロジスティックスのデジタルツインを実現するには、セキュリティには最大限の注意を払いながら、各ステークホルダー間でのデータ共有を推進する必要がある。

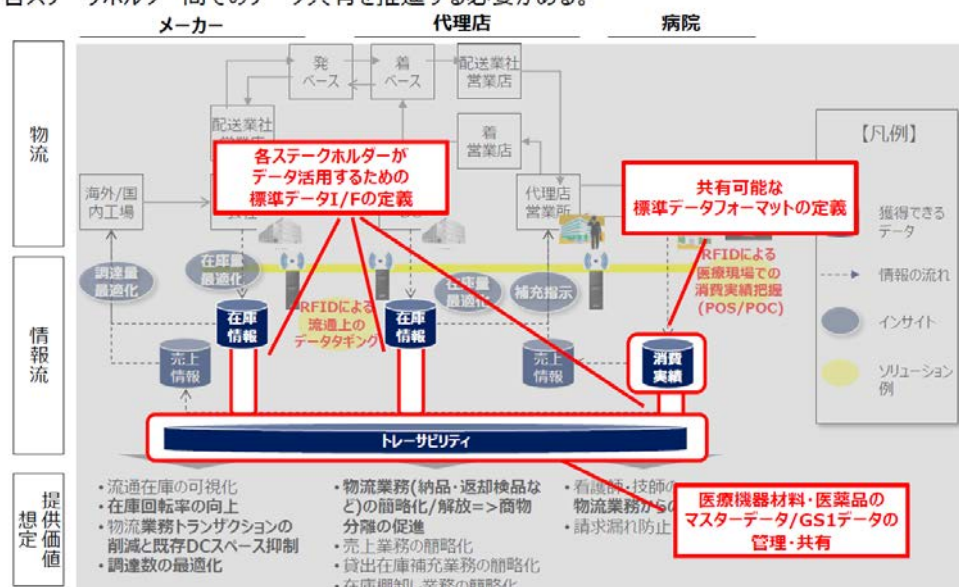


図 2

ありきたりではあるが、国としての支援ということで、私見を2つ述べさせていただきます。

まず1つは、こういったデータの共有というのは、企業にとっては非競争領域だと思う。企業というのは、例えば我々はITの機能で勝負し、医療メーカーは医療機器や医薬品の有効性で勝負する。一方、データの共有については勝負するところではないため、国の支援で共有化、標準化を進めていくのがよいと考える。逆にこれは企業間で調整しようとする、conflict of interest、要はある企業のフォーマットに合わせてしまうと競争優位につながってしまうため、なかなかや

りづらい。

2 点目としては、電子カルテに代表される臨床向けの医療情報とは異なるロジスティックス上に必要なもの、つまり患者の情報と異なるモノの情報というのが、もう少し利活用が進んでいいところじゃないかと考える。普通の業界でいくと、例えばコンビニではPOS（Point of Sales）データを基に、流通やサプライチェーンというのは効率的に運営されているのに対し、医療では、秘匿性・機密性の観点から、なかなか Point of Sales、Point of Care のデータが共有されないという状況である。医療機関のデータから患者の個人情報を排除し、モノの管理に特化した医療情報というのを定義し、それをロジスティックス上で有効活用できるように国から支援があれば、かなり品質、効率が上がるのではと考える。

ロジスティックスは縁の下の力持ちであるため、そういった情報を使って、専門家の皆さんの本来業務に使える時間を増やすことができれば幸いである。

メディカルロジスティクスー Track and Trace が実現する医療の未来 – 美代賢吾（国立国際医療研究センター／ 国立高度専門医療研究センター・医療研究連携推進本部）

ナショナルセンターの一つであり、コロナ対応の中核を担った NCGM の医療情報基盤センター長と、4 月に発足した国立高度専門医療研究センター・医療研究連携推進本部という 6 つのナショナルセンターの連携組織の情報分野の責任者を務めている。専門は、医療情報で、電子カルテや医療の情報セキュリティの研究をしてる。メディカルロジスティクスは 20 年ほど研究してきており、本日はその話をさせていただく。今回、コロナに対して直接的ではないかもしれないが、DX を進めていた企業がコロナに対応できたことと同じように、我々が進めてきたことがポストコロナの時代に役に立つのではないかとということで、お話しさせていただきたい。

今般のコロナ対応の中で、なかなか医療物資の情報を集めることがうまくいかないというニュースが出ている。なぜ物の情報が共有できないのかというと、実は病院内のリアルタイムの在庫というのは誰も分かっていない。ディーラーから病院に何が納品されたか、病院の倉庫から病棟へ何を幾つ払い出したか、あとは患者に使用して診療報酬請求した物品、こういったことは分かる。しかし、病棟にどれだけ何を在庫しているか、これは分からない。特に、診療報酬請求できないもの、例えばマスクがどれぐらい病棟にあるのかは分からない。診療報酬請求物品も実は使用した数量は丸められて、2 本使っても 1 本しか使っていないと記録されることもある。正確な在庫というのは棚卸で確定するが、病院によるが、せいぜい半年あるいは年に 1 回である。

こういった状況から、医療の分野は遅れているんじゃないかとよく言われる。そこで、同じようにトレーサビリティで比較される食品業界と比べてみる。食品業界は、狂牛病等でトレーサビリティが確立されたと言われており、牛肉でいうと、どこで生まれた牛で、どこで売られたか、といった情報は分かる。誰が買ったかということも、最近はポイントカードがあるので分かる。しかし、買ったものをいつ食べたか、誰が食べたか、お母さんが食べたのか、子供が食べたのか、どのような調理法で食べたか、冷蔵庫に幾つ残っているのか、こんなことは分からない。分かっているのは流通のところだけで、その下というのは難しい（図 1）。

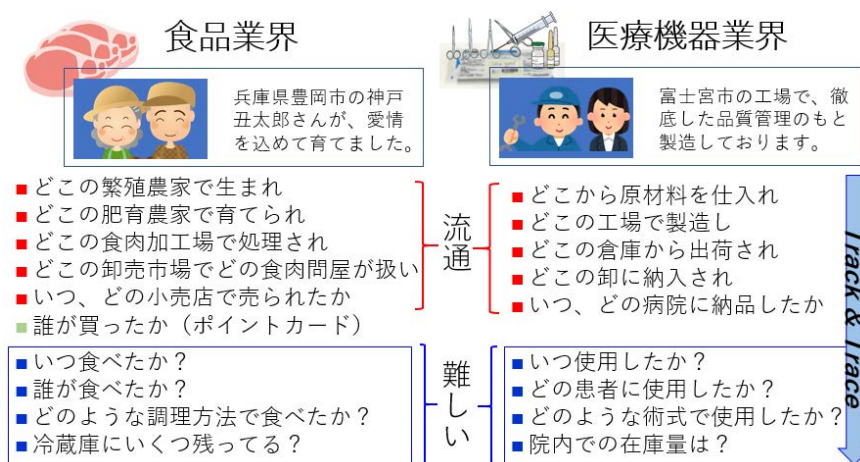


図 1

医療業界や医療機器業界も、実は流通の部分は分かっている。どのメーカーから医療材料を仕入れて、どこの病院に納品したか、こういったことは分かっている。しかし、病院の中で何をいつ使ったのか、どの患者に使ったのか、院内でどれだけ残っているのかは分からない。他人の冷蔵庫の中に何がどれくらい残っているかということ調べるぐらい難しい。しかし、ここが分からない状態で、流通データだけで医療材料の消費までの状況を把握しようとしてもうまくいかない。スーパーの販売実績から、各家庭の冷蔵庫に何が残っているかを推測しようと思っても、できないのと同じである。医療材料が消費される院内の最後の段階までしっかりと情報を取ることによって初めて、生産から消費までトレースすることができ、全体像が見えてくる。

これを実現するには、物品管理だけを目的にして追加入力させるようだとどううまくいかない。そうではなくて、ふだんの診療行為の中でデータがたまる工夫を考えるべきである。例えば Suica のデータは本来は運賃収受のためだが、これを積み上げることで人々の膨大な移動情報がたまっていく。同じように、ふだんの診療や業務の中でたまるデータを集めて連携することで、これまで見えなかったモノの動きを可視化する仕組みを作っていく、これが重要になってくる。

トレーサビリティデータの蓄積による流通から消費までの把握

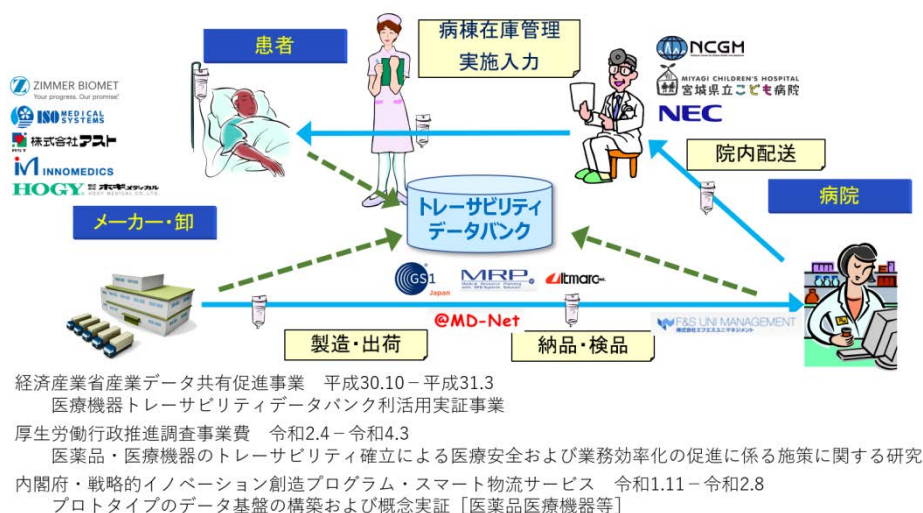


図 2

今、我々が構築している仕組みでは、ディーラーやメーカー、それから各種マスタを扱う企業、電子カルテメーカーなどいろいろな企業、病院に協力をいただいている。また、この分野に対する行政の理解も進んできて、経産省や、国交省に支援いただいたり、また厚労省からも院内の課題解決に支援をいただくことになった。それぞれ部分的な支援であるが、それを結びつけるのが我々アカデミックの仕事だと考えている。各段階で発生した情報を真ん中のデータベースに蓄えるという仕組みを、トレーサビリティデータバンクと呼んで、構築を進めている（図2）。

我々の取り組みをイメージしていただくために、一日どのくらいの物品が病院に納品されるかを示したい。この写真（図3上）の量、種類、これが毎日入ってくる。毎日この分量を検品しないといけない。左下の写真（図3左下）が検品している状況で、病院の風景にはややなじまない出で立ちの鉢巻を巻いた方はトラックのドライバーさんである。物品は2トントラック2台で納品されるが、このトラックのドライバーさんが検品作業をしている。今、コロナで物流が増えて、

世間ではトラックのドライバーは非常に不足している。さらに加えて医療では、病院向けの納品は普通のトラックのドライバーでは難しく、8Fr ネラトン 3 箱ありますかと聞かれたときに、ここにありますと言えるようなトラックのドライバーでないと検品できない。こういうドライバーを確保しなければいけないというのが今の医療のディーラー業界の現状である。



図 3

特別な技能を持った人でないと担えないということではいかんだろうということで、我々のところでは、RF-ID を用いてハンディタイプの読み取り機でさっとかざせば何が届いたか分かるようにした（図 3 右下）。従来は、2 人で 2 時間かかっていた検品作業がこの仕組みで 30 分ぐらいで終わってしまう。さらに大事なことは、物品のロットやシリアル情報も同時に取得できるため、トレーサビリティが完全に確保できるということである。

先ほどシーオスさんの話で整形外科材料の例が出ていたが、我々のところでは、整形材料は、トンネル型の RF-ID リーダーに、コンテナごと通すことで材料を全部一斉に読むといった形で検品を行なっている。今まで 10 分ぐらいの作業を納品時、返却時に 2 回、専門の人が二人でおこなっていたが、さっとトンネルに通せば一瞬で検品が終わる。200 個納品されたうちの 7 個を使用して、193 個返品するといったことが、材料のシリアル単位で一瞬でわかる。

次に、カテーテル室の例を示す。従来は、カテーテルを使ったら外箱を切り取って伝票に貼ることで、使用実績を管理していた。さすがにこの先も続けていくことではないということで、カテーテル一個一個に RF-ID タグを貼り、RF-ID のリーダーがついた棚を用意して、この棚に物を入れれば、自動的に何が何個入った、有効期限はいつだ、使うためにいつ取り出した、ということが分かるようにした。リアルタイムで自動的に在庫管理ができるようになり、ラベルの切り貼り作業は必要なくなり、使用実績が医事請求に自動的に回っていくことで、看護師の作業や医事会計業務が 30%ほど改善された。また、従来は、業者がカテーテル室に在庫確認に頻繁に来ていたが、そういうことをしなくて済む。コロナの時代はできるだけ外部から人を入れたくないわけで、業者の事務所で在庫が確認できるようになれば、その必要がなくなる。

このようなシステムを構築していく上で、ボトルネックだったのは電子カルテである。我々の

電子カルテでは、バーコードで物品を読み取るまでの操作が煩雑で、それが面倒ということで、結局紙の伝票が使われていた。バーコード読み取りについては、コンビニでは非常にシンプルで、ネームカードを読んで、ポイントカードを読んで、あと商品を読めばよい。まったく同じ発想で電子カルテの操作をシンプルに改造をしたことで、現場で使用されるようになり、大幅に業務の効率化ができた。それに加えて、使用材料のロットやシリアルも自動的に取れるようになった。

電子カルテの問題でもう一つ大きなものは、業務ごとに複数の医療材料マスタが一つの電子カルテに存在し、それぞれが連携せず整合性が取れてないことである。このマスタ同士を国際標準の GS1 コードで結びつける改造をおこない、同じものがどう動いているかが分かるようになった。そうすることで、例えば、「JAN コード何番、ロット番号何番の医療材料」と検索をかけると、8 月 16 日と 20 日に 1 個ずつ、21 日に 2 個、卸業者のイノメディックスから納品されて、何日にどの手術室で何の術式でどの患者に使われたかということが、全部トレースできる。ちなみに、医療機器の不具合によるリコールは、2017 年の例でいえば、Class I から III まで合わせて 400 件ほど発生している。リコールがあるとそれを回収する必要があるが、どの病院のどの場所に何個残っているのかを探すのは非常に大変である。しかし、こういう仕組みがあれば、リコール対象物の所在と個数が簡単に分かり、医療安全にも貢献できる。

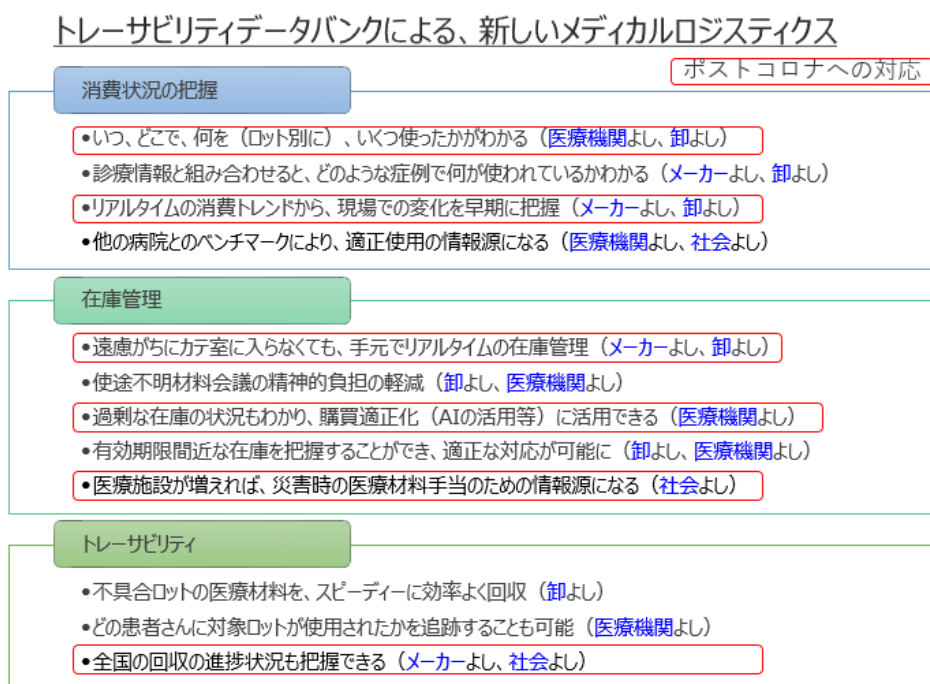


図 4

トレーサビリティデータバンクは、いろいろな活用が考えられる。医療機関、メーカー、ディーラー、社会に対してどのように貢献できるかという整理を行なった（図 4）。その中で、ポストコロナの対応に関連するものを赤枠で囲った。例えば、どこで何を使ったかとすぐ分かるリアルタイムの消費トレンドの把握がある。今回コロナ第一波後すぐに、整形外科とか眼科の手術が急激に落ち込んだと思う。そのときに、メーカーや卸は、手術の件数を把握していなくとも、材料の消費トレンドを見ていれば、その状況がすぐに分かるため、在庫や仕入れ調整など適切な対応がとれるだろう。また、業者が頻繁に病院に入ってこなくても済むような、業者の事務所で院内

在庫がリモートで見られるような環境が準備できれば、医療機関にとっては感染防止につながる。こういった活用を進めるには、このようなシステムが日本全国に広がることが重要である。

これまでは、メーカーやディーラーは、病院の入り口までしか情報を得られなかった。だから、どれだけ作ったか、どれだけ売ったかということを中心に考えていた。しかし、もし病院のその先、そして患者さんの転帰まで分かるようになったら、どれだけ治ったか、どれだけ医療に貢献できたか、そういうことがある種の評価になっていくのではないか。また、営業は人の縁に頼って、とにかく人をつかまえて営業活動をしたり、あるいは開発も人をつかまえて製品の効果を確認したりと、人に依存するやり方が中心だった。そうではなくて、これからはデータを活用して、病院の中のデータを使って様々なことに対応していく、というデータ駆動型の新しい物づくり、営業、商習慣に変わるのではないかと期待している。

ポストコロナに向けた 新しいメディカルロジスティックスの課題

- 医療機器のシステムによる識別（Unique Device Identification）に向けたナショナルデータベースの整備
 - 網羅的なデータベースが無いため、バーコードだけで商品の識別できない
 - 日本では、民間や医療機関でマスタを整備。諸外国では、医療機器の製品・規格のマスタを、ナショナルデータベースとして整備
- バーコード等を活用できる機能を、電子カルテの標準機能に
 - 現在は、各医療機関の個別カスタマイズ（有償）で対応している
 - 標準機能とすることで、日本全国で一気に活用が進む
- 医療材料、病院物流の専門家の養成
 - 大学病院では、検査部、手術部、輸血部、薬剤部に、専任の教授と講座があるが、医療材料の領域を研究し運用、人材を育成する組織が無い。

図 5

最後に課題を示す（図 5）。厚生労働省は薬機法の改正を行ない、医療機器、医薬品に全てバーコードをつけることになった。改正したからにはぜひ病院で活用してほしいというのが行政の思いだと思うが、バーコードを読んだときに、この商品が何か、その数字の羅列は何の医療機器を表しているかという網羅的な医療材料データベースが、今の日本にはない。民間企業や医療機関が独自のマスタを作り対応している状況である。諸外国では、ナショナルデータベースとして医療材料マスタが整備されているため、ここはぜひ整備していただきたい。

それから、電子カルテについて、我々のところでは自分たちでお金をかけて改造したが、大多数の病院はそういうことは出来ない。そうではなくて、あらかじめ標準的な機能としてバーコードや RF-ID を活用できる、そういう電子カルテを普及させることが必要では無いのか、そうすることで、日本全国に活用が広がっていくのではないかとと思う。

そして、最後の点について、本日のオーガナイザーである永井先生は、以前、佐川急便と一緒に大学にホスピタルロジスティックスという講座をつくられたことがある。今の大学病院は、検査部、手術部、輸血部、薬剤部、こういうところには専門家がいて、教授がいて、講座があるものの、医療物流や医療材料の講座はない。つまり、病院の支出の 4 分の 1 とか 6 分の 1 を占める部分に関して、それを研究するような講座がないということである。ぜひこういう領域を研究していけるような体制、人材を育てるような組織というのをつくっていただければと思う。

⑤国内外活動事例

海外事例：米国CDCにおけるアウトブレイクレスポンス事例

鈴木忠樹（国立感染症研究所感染病理部）

私は、感染研の研究職員であるが、2015年から16年にかけて米国CDCに1年間ほど派遣されており、その最中に米国CDCにおけるジカウイルスアウトブレイクレスポンスに参加していた。日本の感染研は米国CDCと対比されることが多いが、米国CDCが実際にどのような組織であるかということについて、米国CDCの1つのラボの末端として働いた経験に基づいて紹介したい。

なお、米国CDCの概要については、2020年4月に日本学術会議の分科会において杉山雄大先生（国立国際医療研究センター）が行った発表資料が公開されており大変分かりやすいので、興味ある方はそちらを御参照いただきたい。

米国CDCは、世界において公衆衛生研究の主導的立場にある米国連邦政府機関である。その所管は保健福祉省（HHS）であるが、同じHHS所管のNIHが基礎研究、臨床研究を主体とするのに対して、公衆衛生の調査活動が中心となることが異なる。その活動の対象は感染症以外も含み、Saving Lives Protecting PeopleというのがCDCのモットーである。2016年のデータであるが、CDCには大体2万人ぐらいの職員が在籍している。CDCには、研究者だけではなく、171の様々な職種の職員が在籍している。職員における博士所有者は25%程度である。原則として正規職員になるためには米国の市民権を持っていることが必要である。米国以外の国籍を持っている職員も多く在籍しているが、日本人は2万人中5人程度（2016年当時）しかおらず、日本人にとっては馴染みの薄い組織である。世界の公衆衛生において絶大な影響力を持っているが、CDCはあくまでも全世界のための組織ではなくて、納税者である米国市民のための組織である。

CDCの職員の半分程度が感染症関連の仕事を行っているが、これは感染研の数十倍ぐらいの規模であり、予算と人員が潤沢な巨大な組織ということがお分かりいただけると思う。



図 1

米国 CDC の活動内容は大きく調査研究、情報発信助言、緊急対応、検疫、人材育成の 5 つに分類することができる。今回の新型コロナウイルス感染症への対応などは緊急対応となるが、これには、科学的なガイドライン作成、連邦政府・州政府への情報提供、州政府の要請に応じたサポート、現場での助言、データ収集、データ解析が含まれている。CDC は対策について判断・決定するわけではなく、あくまでも判断・決定するのは選挙で選ばれた議員からなる議会や政府であり、CDC は科学者集団として、政府に意見を述べる、情報を提供するというのが役割であるということが重要である。

CDC の一番初めの C は、Centers ということで、複数のセンターが集まっているということの意味している。それらの中で、感染症に関連するセンターは NCIRD と NCHHSTP、NCEZID の 3 つある。私が派遣された感染病理部門は NCEZID という人獣共通感染症と新興感染症を対象にしたセンターに属している。CDC には、感染症以外を対象とするセンターなど全部で 11 のセンターがあり、ジカウイルス対応には NCBDDD という先天異常を対象とするセンターも関与した。CDC は非常に巨大な縦割り組織であるが、私が在籍した Infectious Diseases Pathology Branch (IDPB) は、OID という感染症を統括するオフィスの傘下である NCEZID というナショナルセンターの中の Division of High Consequence Pathogens and Pathology という部局の中にある。この部局 1 つで大体 300 人ぐらい職員が在籍しており、ちょうど感染研と同じぐらいの大きさである。Infectious Diseases Pathology Branch の中には、さらに数名からなるチームがあり、実務上はチーム単位で活動が行われる。巨大な縦割りの官僚組織であり、組織内の風通しが良いわけではない。

2015 年から 16 年にかけてアメリカ大陸でジカウイルスのアウトブレイクが起こった際に、私が在籍した IDPB は CDC におけるジカウイルスアウトブレイクレスポンスの中心ラボの一つになったことから、私もアウトブレイクレスポンスに参加することになった。

米国疾病対策予防センターにおける 感染症病理部門の役割

役割:

- 診断（診断困難な感染症症例のコンサルテーション）
- アウトブレイク調査
- 感染症の発病機構の解明研究

構成員:

- 研究職員
人体病理学、獣医病理学、分子病理学、疫学、微生物学
- 技術員
組織病理、免疫組織化学、電子顕微鏡、分子生物学

病理という視点から、病原体よりも疾病そのものに焦点を当てることにより原因不明感染症や新興・再興感染症の研究と対策に貢献（特に病態が不明の未知の感染症対策に強み）

図 2

IDPB は、感染症の病理診断、アウトブレイク調査、感染症発病機構の解明研究という 3 つの役割を担っており、人体病理、獣医病理、分子病理などの約 30 名の研究者、専門家から構成さ

れている。病理という視点から、病原体よりも疾病そのものに焦点を当てることによって、原因不明感染症の診断や、様々な感染症アウトブレイクの調査・研究に貢献している。例えば、1990年代のハンタウイルス肺症候群や米国におけるウエストナイル脳炎の調査など新興・再興感染症調査研究の実績が豊富である。IDPB では、時代に合わせて最新の科学技術を取り入れて、独自に検査系を開発して調査・研究を実施しているが、彼らの最大の強みは、世界中から収集した多数の病原体感染標本であり、それを用いて自らの検査系の評価ができるというところにある。また、多くの専門家が在籍する CDC の他部門から様々な材料を容易に手に入れることができることも、彼らの強みの 1 つである。縦割り組織である CDC において病理という技術を有している唯一の組織であることから、IDPB は CDC 内において例外的に日頃から他部局とのコミュニケーションが良い部門である。

さて、アメリカ大陸におけるジカウイルスアウトブレイクでは、2015 年 10 月にブラジル東北部において小頭症児の出生が急増して、2016 年 1 月に小頭症児の脳内にジカウイルスが感染しているということが明らかになり、翌月に WHO が PHEIC を宣言したが、その時に CDC の IDPB では何が起こっていたのかについて簡単に紹介する。まず、2015 年 11 月に IDPB にブラジルの病理医から小頭症児の剖検症例解析の依頼があった。この時点では、IDPB 内ではジカウイルスに対する検査系を持っていなかったため、CDC 内のウイルス担当部に依頼して試薬を調達し、すぐに検査系を立ち上げた。2016 年 1 月に免疫染色と分子病理検査を確立して、ブラジルの小頭症児の脳組織を検査すると陽性の結果が得られた。そのデータは、ただちに CDC 内部の関連部門へ共有され、翌日にはブラジル保健省の担当者と電話会議を行い、翌々日にブラジル保健省へ正式な結果を送付し、ブラジルからのプレスリリースに至った。普段とは異なり、緊急時には非常に風通しが良いというのは危機対応に秀でた CDC の特徴である。この時に、IDPB では、小頭症児の脳組織にウイルスがいるということを証明して、ウイルス感染で直接脳が破壊されて小頭症が起こるのだらうということ、また胎盤にウイルスが存在するということを明らかにした。これらのデータなどから、妊婦がジカウイルスに感染すると胎児に先天性感染し小頭症を発症するということは分かってきたが、感染症対策としては、これだけでは解決にならない。これらの知見を基にアウトブレイクを制御する具体的な対応をしていく必要がある。ジカウイルスの調査で大きな問題になったのが、ジカウイルス検査である。妊娠中のジカウイルス感染を証明するためには、妊婦の血液を用いてウイルス遺伝子検査をするか、もしくは抗体検査をするしかないが、ウイルス遺伝子検査が陽性となるのは感染から 2 週間以内に限られている。また、検出時期が限られるウイルス遺伝子検査に比べて抗体検査は長期間診断の機会がある一方で、ジカウイルス抗体検査は同じフラビウイルス属であり同じ地域で流行しているデングウイルスと交差反応性があり、抗体検査のみで確定診断することはほとんどの場合不可能であった。40 週間の妊娠期間のいつの感染でも先天異常のリスクが考えられること、不顕性感染でも先天異常を起こすということが分かってきていたため、感染リスクのあった妊婦にいつどんな検査をするべきなのかということが大きな問題になった。そのような状況の中で少しでも科学的に確からしい結論を導き出すために何度も検査実施、検査結果解釈のアルゴリズムが改定されていった。アウトブレイク対応の始めから科学的知見が揃っていただけではないので、アウトブレイク対応の渦中で議論を重ねていき、どんどんガイドラインが変更されていった。このような議論を様々な部局の専門家と重ねてブラッシュアップしていくというのが CDC の重要な役割である。

IDPB においては、胎盤を用いたウイルス検査を実施していたが、必ずしも小頭症児の胎盤か

らウイルスが検出されるわけではなく、胎盤にウイルスが存在することの臨床的意義は不明であった。臨床的意義が十分に明らかになっていない状況ということで、検査する意義があるのかということが毎日のように議論になっていた。臨床的意義が不明な検査は実施すべきでないという意見もあったが、未知の感染症だから意義が分からないことは当然であり、それを明らかにするためにも検査を行い、知見を蓄積していこうということで検査を実施していた。非常に大規模に検査をして、胎盤からウイルスが検出される場合もあるけれども、検出感度は高くないということ、多くの場合は、胎盤検査の必要性はないが、妊娠期間中に他の検査ができなかった人については一定の価値があるということが明らかになった。

胎盤組織を使ったジカウイルス検査の意義について

検査目的： 新生児におけるジカウイルス感染の評価

本当に調べるべきか？ リスク：汚名（スティグマ）、ベネフィット：モニタリング

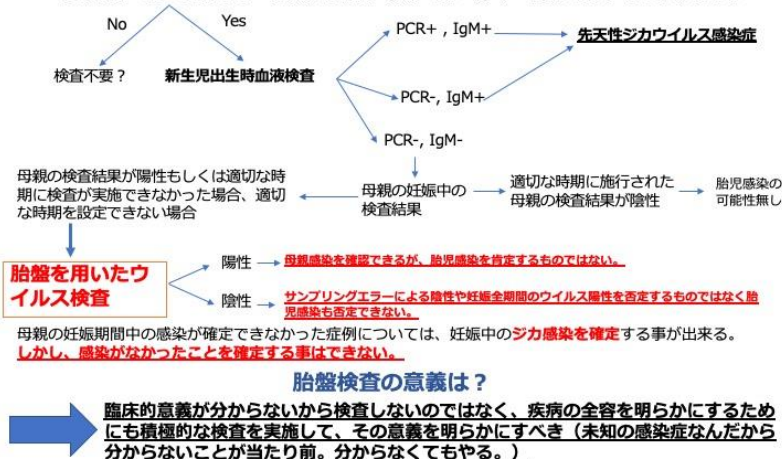


図 3

CDC が関わった他の研究としては、出生時に先天異常がなかった子供の発達異常の有無を明らかにするために追跡調査する大規模なレジストリシステムがあった。2016 年から開始されたレジストリの結果が 2018 年の論文として報告されているが、本研究により妊娠中感染の 6%に先天異常、さらに精神発達異常は妊娠中感染の 9%に認められるということが明らかになった。2016 年から 2 年経過し、ようやく出生後まで含めてジカウイルス先天性感染のリスクが明確になり、それに基づいて現在の対策が行われている。以上のように、いわゆるビックジャーナルに掲載されるような科学的なインパクトが高い研究ではないが、感染症対策に直結する地道な研究こそが CDC らしい研究である。

新興感染症対策には絶対的な正解があるわけではない。様々な状況に応じた迅速な対応こそが重要で、多面的な視点とステークホルダー同士の議論が最も重要だろうということを CDC でのアウトブレイクレスポンスを通じて強く感じた。最後に私が考える米国 CDC の強みをまとめる。

1 つ目は、米国 CDC では、我々のような実験科学の研究者と疫学の研究者の距離が近い。各ラボに疫学者が在籍しており、最新の疫学情報をラボ関係者が共有し、危機感も共有している。危機感を共有することで、実験科学の専門家としてやるべきことが自ずと理解できるという状況

は危機対応において重要と感じた。

2 つ目として、調査・研究を行う研究者だけでなく、情報発信、危機対応、教育・人材育成などに関わる様々な専門家が在籍しており、それぞれが自分自身の専門性にフォーカスできるということである。

3 つ目として、多くの研究者が公衆衛生のためという意識が高く、自分自身の業績のためだけではなく、CDC という組織として行うべき調査・研究を優先させる風潮がある。その目的のためには CDC 内の異なる専門性の研究者の協力も得やすい。その結果、NIH に比べて独創的な基礎研究は少ないが、公衆衛生対応に直結する基礎研究は盛んである。全く基礎研究をしていないのではなくて、NIH や大学などのようなアカデミアとは研究の方向性が異なるということが重要ではないかと思う。

最後、皆 CDC の構成員であることを誇りに感じており、危機対応時のモチベーションが高く、縦割り組織でありながら、危機対応時には部門横断的な迅速な対応が可能というのが米国 CDC の最大の強みであると感じた。

日本医師会COVID-19有識者会議

「COVID-19感染対策におけるPCR検査実態調査と利用推進タスクフォース」

宮地 勇人（東海大学医学部）

日本医師会での活動を中心にお話する。5月1日に永井先生から、なぜPCR検査が伸びないのか、タスクフォースをつくって調査してもらえないかという要請があった。中間報告を2週間後の5月13日に出させていただいたが、実は私たち学会の有志で3月から調査解析をしていたので、それをさらに完成度を高めたものとして5月13日、それから7月21日にこのPCR検査の使い方は非常に複雑であり、保険適用の行政検査の使い方を中心に手引きを出させていただいたところである。

どうして検査が進まなかったのかということをも3つのセクター、行政側、検査室側、企業側要因として分析したチャートになる。

PCR検査ニーズと課題対応 (3つのセクター：行政側、検査室側、企業側要因)

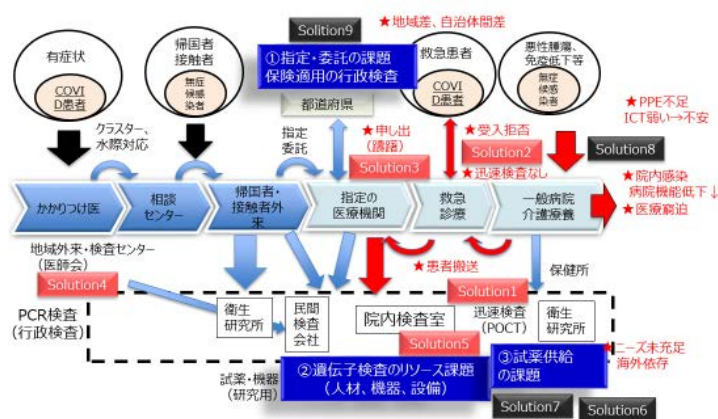


図 1

国は水際対策とクラスター対策を中心に、この上流の部分をしっかりやっていたと思う。一方で下流の部分、これは実際の医療の現場である。救急の現場や高齢者福祉施設、こういうところは真っ赤で、迅速検査がないし、院内感染を起こす、また防護服がない。検査試薬もないというところで、救急の応受困難になり、3月末に保険適用の行政検査をできる指定医療機関の申出制度ができたが、申出するどころじゃなくて、院内感染が続発している中で、物資も何もない中で手を挙げるところがないと、そういう状況に至った。

行政側、それから検査する側、それから企業側の要因、これの分析に基づき、ソリューションを出していくが、その基になった一つのデータは、検査医学会でアンケート調査をやっていた。行政側要因としては、行政検査の保険適用ができる指定医療機関等申出、ここの制度の手续にちょっと問題があったと、検査室側ではいろいろなリソース課題があり、企業側からすると、試薬とか機器の需給調整の問題があり、それぞれ関係するが、検査が主に薬事未承認の研究試薬で行っていたというところで、精度管理が非常に難しい。そこにはそれなりの要因が必要だった。

それから機器、試薬、そのものの供給が滞っていたというところがあり、これは3月にやったのが青で、それから5月にアンケートしたものが赤であるけれども、改善したところもあれば改善してないところもある。

中間報告でソリューションを9個挙げた。検査を有効利用する仕組みとプラスそれを安心して使うためのセーフティネットということである。大体その流れは国でも取り上げていただいたのではないかなと思うが、まだ滞っているところは指定医療機関の数が限られているということと、試薬や機器の需給調整については今でも課題である。

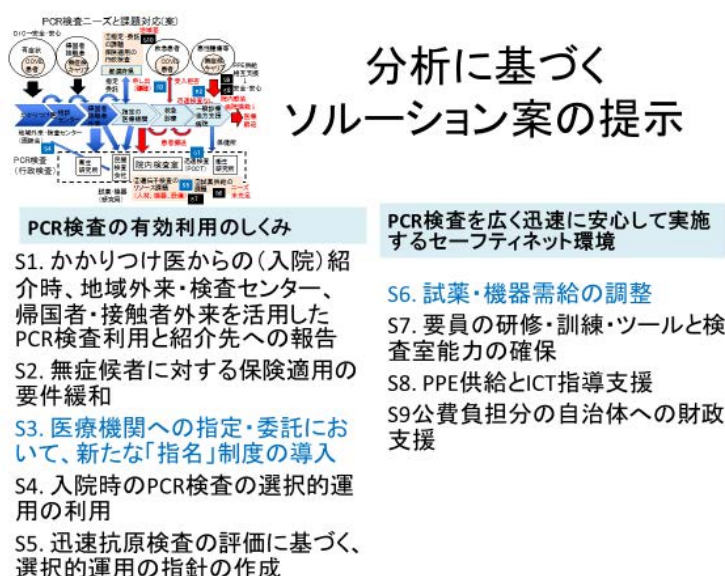


図 2

これらの分析に基づいて、患者さんの診療フローの提案をさせて頂いた。3つのセクターでの要因で、一番大切なのは患者さんと向き合うかかりつけ医であろうと、そこからPCR検査センター等を通して、患者さんをしかるべき医療機関や高齢者施設へ照会していく、そこには検査として利用されていなかった民間検査会社をしっかりと活用していただくと、そういう流れを提案させて頂いた。国と都道府県に求めることということである。

これはさらに大きな視点で見たものであるけれども、公衆衛生、医療、生活、経済産業、社会保障、国家財源の6つのブロックにおいて、どういう課題があるのか、ソリューションはあるのかということを示したものである。

それで、今後国に求める長期的な国家戦略ということで、第2波、または新たな新興感染症のパンデミックに対してどういうことを準備すべきかということである。

国に求める長期的な国家戦略: 第二波、新たな病原体によるグローバル パンデミック感染症(新興感染症)への対応

1) 国家戦略的なPCR検査件数の拡大維持と精度確保

- 社会・経済活動の起動判断と対策効果の信頼性ある基本評価指標として、PCR検査件数の拡大促進と精度確保
- 感染症診療、サーベイランス、新規治療薬評価の信頼性確保、国際標準に向けた感染症検査に関連した国の機関設置
- 迅速導入運用のしぐみの構築(緊急IVD承認)
- 薬事未承認の測定システム(LDT)の精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保: 遺伝子関連検査のためのISO 15189等の第三者認定の推進、遺伝子関連検査の外部精度調査

2) 国家戦略的な国内医療産業基盤

- 輸入に頼らない安定した機器・試薬供給のための感染症遺伝子検査、ゲノム解析技術に関する国家戦略的な国内医療産業基盤づくり
- 我が国の技術基盤を生かしたPCR検査のロボット化、PCR検査結果に基づく、第4次産業革命技術(IoT、BD、AI)活用した感染・社会・経済制御システム開発、グローバルパンデミックに頑強なスマートシティ構想支援

3) 国家戦略的な医療機関の機能整備

- 特定機能病院の要件: 「高度医療の提供実施する能力」に、遺伝子関連検査のためのISO 15189等の第三者認定
- 地域医療支援病院の要件: 「救急医療を提供する能力」に、相応の感染対策と必要な検査能力
- 測定者、精度確保と検査室マネジメントを行う指導者の人材育成の推進
- 検査室バイオリスクマネジメント国際規格導入、専門的人材の育成

図 3

まだまだ PCR 検査の件数が足りない。もう一つは精度確保である。それから、関係する国の機関が日本にはない。それから、緊急の IVD の承認の仕組みがない。それから、遺伝子検査のための検査時の第三者認定、感染症遺伝子検査やゲノム解析のための国内医療基盤づくり、それから第 4 次産業革命を迎えて、Society5.0 とも言われるが、感染・社会・経済制御システムの開発、グローバルパンデミックに頑強なスマートシティ構想とか、そういうもの、それから国家戦略的な医療機関として機能別の医療機関にそれぞれしっかりとした医療技術に基づく感染対策や救急医療ができるような体制、またはそれに必要な人材育成ということを挙げた。

長期的な戦略で問題だったのは、検査の流れを示したもので、検体の採取のところの安全、それから検体採取、それから測定、それから測定後と書いてあるけれども、これは全部海外発注である。採取のキット、それから保存試薬、それから抽出試薬、測定器、試薬、精度管理物質、全部海外発注である。日本の検査の IVD の企業は、グローバルな企業もあって、非常にしっかりした技術を持っているのに、なぜか全てのプロセスに関わるものが海外発注に依存していたということは大きな問題で、国内の医療産業基盤を再度整備しなければいけないだろう。

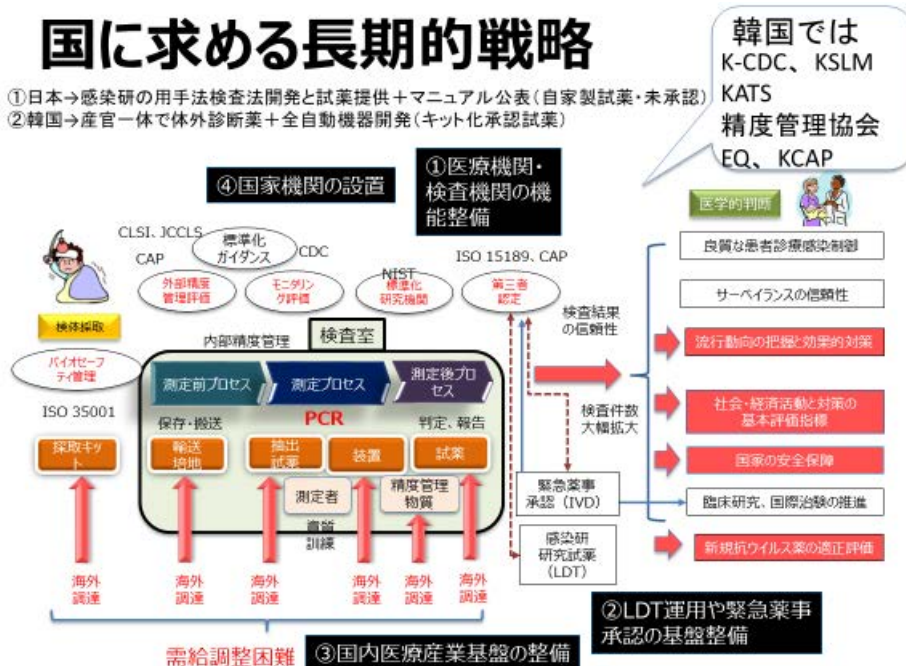


図 4

それから、今回の感染研からの研究試薬、いわゆる Laboratory Developed Test の承認、FDA と言う EUA であるけれども、そのための第三者認定とその審査の仕組み、または外部精度管理、調査、そういうもの、それから質を担保するための研究機関、CDC や CLSI や CAP など、こういうものが脆弱である。ここをしっかりと整備していただく必要があると考えている。

中長期課題 1,2 :
LDT運用や緊急薬事承認の基盤整備

遺伝子関連検査の精度の確保に係る
政府機関・組織機能に関する比較

	米国	我が国
遺伝子関連検査の標準化の指針作成	CLSI(臨床・検査標準協会)	JCCCLS(日本臨床検査標準化協議会)
標準化の国家研究機関	NIST(米国標準技術研究所)	(産総研?)
遺伝子関連検査のEQAの調整、モニタリング	CDC(米国疾病管理予防センター)のGetRM	無し
遺伝子関連検査のEQA/PT認定機関	CAP(米国病理医協会)	無し
検査室の第三者認定	CAP: 研究組織あり、技能試験の開発可能	JAB: 研究組織無し、技能試験の試料作製・値付けの機能無し
	義務、70年の歴史	勸奨、本格審査2020年

3人

図 5

その差が出たのが韓国と日本の違いである。韓国は SARS の経験に基づいて、官民一体で体外診断薬、自動機器、そういうものを準備していた。外部精度管理をやって市場に出すということをしかりやった。それはそれなりの韓国版の CDC や韓国版の標準化の機関等を備えてきたと

いうところが大きい。日米で遺伝子関連検査の精度確保、研究用の試薬や緊急薬事承認の整備基盤として、アメリカと比べてみると、アメリカには CLSI があり、NIST があり、CDC があり、CAP があり、検査時の第三者認定が 70 年の歴史で義務化されている。日本は残念ながら 2018 年にやっと法律ができて、2019 年から準備して、やっと 1 年たったよちよち歩きのところで COVID-19 を迎えてしまったというのは悲劇だったのではないかと。また、関係する国家機関的なものがない。指針の作成を JCCLS、日本臨床検査標準協議会がつくっているが、リタイヤ組の 3 人だけである。CDC が 1 万人とか CAP が 600 人、それから CLSI の感染症だけでも正職員 200 人に比べて、全然かなわない。

ということで、この 10 年で第 4 次産業革命が起きているが、3 つの産業革命を 50 年間で検査室は取り込んできた。しかしながら、第 4 次産業革命を取り込むための基盤、これが一つは法整備等、または国際標準化が遅れたというのが一つ大きな問題点であったのではないかと思う。

それから、中間報告書の解説書のポイントだけ紹介すると、また感染症が爆発的に今増えている状況があり、PCR の検査の利用を公衆衛生から診療へ広げていただいていたところであるが、まだ手つかずのところがあり、いわゆるヘルスケアの枠組みである。観光産業や企業のイベント、こういうところのヘルスケアのところでも PCR 検査をしっかりと利用しないと、この感染症のコントロールと経済社会の活性化両立は不可能だと考えられるので、そのための資料を作って解説版に載せたところである。これは行政検査で今まで行ってきたところと経済的な影響があるところは企業や自己負担でしっかり PCR 検査をやって、安全を確保した上で Go To キャンペーン等をやっていただくということがいいのではないかとということを記述している。

感染症の予防と制御を目指した常置組織の創設について

秋葉澄伯（鹿児島大学）

私ども日本学術会議第二部大規模感染症予防・制圧体制分科会は、7月3日に感染症の予防と制御を目指した常置組織の設置についての提言を公表した。提言の作成に当たり、今日出席されている枚方保健所長白井先生にも御協力をいただいた。

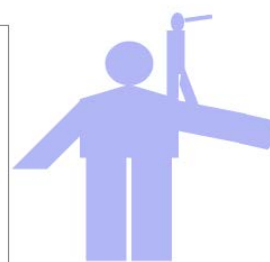
提言は、第一章：背景、第二章：現状と問題、第三章：必要な対策、組織、体制、人材養成、第四章：提言、で構成されている。中身を簡単に紹介しながら、今日の発表に関してもコメントしたい。

第一章、背景は省略する。第二章、現状と問題に関しても、今日の発表で詳細に説明があり、また短時間で説明することは困難なので、省略する。第三章は必要な対策、組織、体制、人材養成についてである。

今回の COVID-19 流行のような大規模で医療崩壊を招きかねない感染症に対応するには、ふだんからの準備が必要と考え、常設の組織をつくる必要があると結論した。常設組織でふだんから対策を考え準備しておくことにより、大規模感染症の突然の流行でも適切に対応できる可能性が高くなると考える。また、このような組織があれば、今回の流行への対応の分析、評価を行い、今後に生かすこともできると考える。言い換えると、巨人の肩に乗って未来を見据えること、すなわち過去の経験に学んで現状を分析し、将来の脅威に備えることが重要であると考えます。

第三章 必要な対策、組織、体制、人材養成

感染症の予防と制御には
平時から
過去と現在の検証、
将来への準備と対策立案
が必要



巨人の肩の上に立つ



図 1

第四章、提言では、大まかに3つのことを提言、提案した。

第四章 提言



1. 内閣府に常設の組織として感染症予防・制御委員会（仮称、以下「感染症委員会」という）を設置し、また、内閣に感染症対策に責任を持つポストを設けるべきである。
2. 都道府県に常設組織（知事に助言を与える専門家組織＋都道府県感染症対策本部）を設置すべきである。
3. 感染症対策に関わる機関の体制を強化し機能を高度化すべきである。とくに感染症に関するデータセンターを設立し、オープンサイエンスを促進する環境を整えるべきである。

図 2

第 1 に、内閣府に常設の組織として感染症予防・制御委員会を設置し、また内閣に感染症対策に責任を持つポストを常設のポストとして設けるべきであると提案した。このような組織が感染症対策に必要な臨床や疫学、公衆衛生の研究に関しても提言を行い、あるいは実際に研究補助金を出したりするべきであると考えている。

提案事項の 2 つ目は、都道府県に専門家の委員会と都道府県感染症対策本部を常置することである。これも常置が必要であると考えている。

第 3 の提案に関して説明する。

現行体制の強化としては、①保健所機能強化、②感染症対策チーム、保健所支援チーム設立、③地方衛研、国立感染研の体制強化、④人材養成、これらが重要と考える。

③の地方衛研の体制強化に関しては、平成 30 年度決算に関する参議院の議決及び平成 30 年度決算審査措置要求事項でも指摘されている。また、国立感染研の担当部署を拡充し、緊急時に都道府県の協力を得て、患者、感染者の発生率を調査し、感染流行の要因分析やシミュレーションを速やかに行える体制と情報ネットワークを整備すべきであると考えている。分科会の中では、『富岳』などのスパコンを用いて大都市圏での大規模流行のシミュレーションを行う能力が日本にあるので、実施すべきであるという意見もある。

④人材養成として、感染症の診断、治療に当たる人材の養成が必要である。諸外国と比べて、日本には感染症専門医が少ないという指摘がある。そのため、提言では感染症専門医を育成するために、地域のバランスを取りながら、大学医学部に臨床感染症学講座を設置することを検討すべきであると指摘した。また、社会学系専門医の資格を得られる大学院のコースが幾つもの大学に設置されている。この専門医の資格認定の中で、感染症に関する実地疫学の研修を必須とする方向で、専門家を養成することを考えるべきである。

①保健所機能強化について、提言では「ひと」、「もの」、「制度」の点で幾つか問題提起、提言を行った。

保健所機能強化にむけて

・ひと

- ・保健所医師の確保
(複数の所長兼務では大規模感染症に対応しがたい)
- ・医療技術職員(医師、保健師、検査技師)の確保・育成
(大学医学部との連携)

・もの

- ・施設・設備整備(検査設備、ICT基盤整備など)

・制度

- ・保健所長会の基盤強化、法制化
- ・全国保健所長会8ブロックに感染症対策チーム創設
- ・感染症対策支援チームの創設

図 3

「ひと」に関しては、保健所医師の確保、医療技術職員の確保・育成、「もの」に関しては施設・設備整備、「制度」に関しては全国保健所長会の基盤強化・法制化、全国保健所長会にある全国の8地域ブロックそれぞれに感染症対策チームを創設すること、感染症対策支援チームを創設することなどが特に重要と考える。

かなりの保健所で保健所長がほかの保健所長を兼務している場合がある。そのような体制では、なかなか今回のような全国的な大規模な感染症の流行には対応できないということも、ぜひ考えていただきたい。

現在、分科会でこの提言からさらに進めて幾つかの議論を行っている。その1つがICT基盤の強化とデジタル変革の推進である。この議論を進めて、可能であれば提言を書きたいと思っている。

現在、検討中のテーマ： 感染症対策に向けた ICT基盤の強化とデジタル変革の推進

感染症に関する情報の収集、共有、公開
デジタル診療・治療の推進
スマホアプリなどを使った感染者との接触情報入手
社会・経済活動でのデジタル化推進
ICTインフラの格差是正
サイバーセキュリティの確保
プライバシー保護

図 4

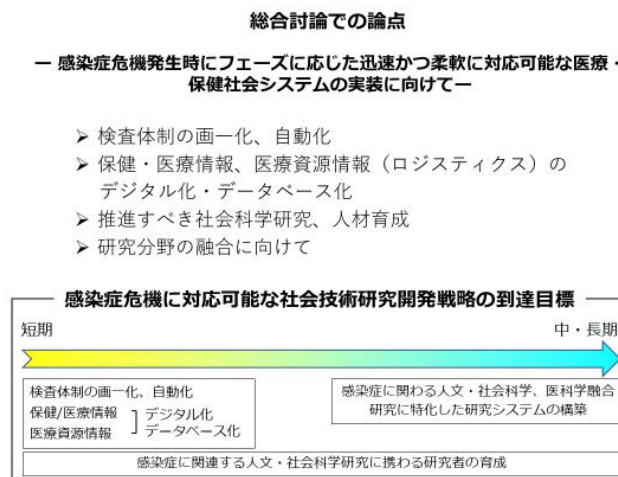
7月3日に公表した提言でも、ICT基盤整備に関して研究しているが、この点に関してさらに

検討を行い、今後の COVID-19 の第 2 波、第 3 波や未知の大規模感染症の到来に備え、感染症の予防、制御とともに、様々な社会活動を安全に、かつ持続的に発展させていくための ICT 基盤強化とデジタル変革の推進について議論を行っている。この議論では、情報系の方が多く属する第三部およびその関連の分科会と、私ども主に生命科学の第二部で意見交換を行いながら議論を進め、提言を目指して検討していく。

最後に私見であるが、何人かの御発表の中でもあったが、こういった調査の中で特にウイルス量と臨床症状の関係を調べることで、あるいは環境中のウイルスの検出などを行うことは非常に重要だと思う。そのようなことを系統的に行い、データベース化して分析できるような体制をぜひ整備するべきではないかと考える。

3-2-2 総合討論

○立川 最初に今回の論点ということで出させて頂いた。



今日の話をついて、出てきたワードを挙げてみた。保健所体制の強化というのが大事だろうということではいろいろな先生方の話があり、司令塔の必要性というようなことがあった。今回の議論で全体が一つのシステムとしてきっちり動いてないと、こういう危機に対応できないということが明らかになったということと、それから永井先生の言った意味の評価というのをすごく感じた。疫学の水本先生とかお話いただいたように、なかなか研究費を取るのが難しい分野とか、ハイインパクトファクターの論文になりにくい研究がやりにくいところの難しさ、興味を持った人がどこにいけば学べるのか、人材育成の場をどのように提供するのかということが問題としてあるのではないかと考える。

検査体制

○保健所の立場から言うと、いろいろな対応が事務連絡の形で厚生労働省から下りてはきているが、なかなか既存の法律と解釈が違うようなところもある。PCR 検査について、保健所だけではなく、いろいろなところでの課題があったと思っている。今回の調査提言ということで進めていくに当たっては、いろいろな課題があるけれども、法律の改正であるとか、制度の改正であるとか、その辺のことを言えるようなことをまとめていただく機会になればと思った。

○永井 このワークショップをどうまとめるか。まずは当面の課題としてこの戦いをどう乗り越えるかという問題と、それから中長期的に今後一段落した後でどういう枠組みでファンディングのシステムをつくるかという2つあるのではないかなと思う。当面の課題で一番のホットトピックスは、やはり PCR 検査がなぜ伸びないのかということである。これは、ただ数が増えればいいということではなくて、使い方の考え方をどう整理するかということだと思う。最近出てきた議論が事前確率が低いから陽性的中率が低いから抑えていると言っているのか、そんなふうには受け止められているところがある。これはベイズ推計で統計のイロハのところであるが、そのことと今戦っているところでどうするかは別の問題であるということをもっと認識しないといけないと思う。陽性的中率が低いけれども、どうするかを議論しないといけないんだという

ことであるから、先ほどの宮地先生の分析が重要で、あれを一個ずつ乗り越えて、その上でどうするかを行政、あるいは政治の方に判断、決断してもらわないといけない。

- 3月、4月は確かに海外に依存して、国内で枯渇した。しかし、PCR、国内勢も今伸びてきたし、それから民間検査会社もハイスループットの検査を導入したのと、もう一つは高感度の抗原検査、これは感染研のPCRと同じ検出感度である。中型が1時間に60検体、大型が1時間120検体できる。そうすると、1台でも10時間回せば1,200件できる。それを10台要すれば1万になるので、空港検疫にそれを今大量に導入するように動いている。であるので、件数のキャパシティはある。陽性が出るとベッドが埋まってしまって、結局医療崩壊につながるから、医療資源を大切に使うために検査をそう簡単にはやるべきではないという意見が非常に強かったが、それを今でも引きずっているというのはある。
- 永井 そうすると、考え方の問題だということ。これはまさに科学思想の問題で、クラスター分析はもちろん有用だけれども、クラスター分析でつかまらないところをどうするんだという問題が一つあるのと、事前確率での中率が差があるということで決めることではないんだと、結局確率掛けるリスク、確率掛けるベネフィットである。しかもそれは医学的なことだけではなくて、経済活動上のリスクとベネフィットまで考えないといけない。いろいろなことを考えて、日本としてどういう意思決定をするかと、その考え方でできてないということではないかと思う。
- 初期の頃、2月、3月はそれなりに妥当性はあったけれども、今現時点では感染リスクマネジメントの観点からすると、検査のキャパシティは十分あるので、検査件数を事前確率の考え方で抑制する必要は全くない。今もクラスター対応で追えない、リンクできない事例が広がってきているから、どこでいつどれぐらいの患者さんが発生しているかということをモニターする指標がなければ、経済活動も社会活動も暗闇の中を突っ走るヘッドライトのない車に国民が乗っているようなもの。ヘッドライトで照らすということが重要だということを国に訴えたい。
- 今都道府県ごとに検査をして、10万人単位でどれぐらいという陽性率を出していただいているが、それは科学的ではないというか、やった分だけの単純に割っていて、これが陽性率というのはおかしいなと思っているので、ぜひそういうところを調査研究としてやっていただきたい。ゲノム解析については、今までだったら行政検査で、地方衛生研究所に送ったものを感染研のほうで解析していただいた分がそういうような情報が入ってくるのかなというのは、今の例えばHER-SYSとか、まだ大阪とか東京とか大きいところでは導入されてないので、そういう仕組みの中で、そういう検体までがちゃんと集まってくるのかというのは、なかなか難しいので、むしろ研究ということの確立をしていただいたほうがいいのかと思った。
- 特に今回の場合は中国が先にシーケンスを発表していて、それに対して感染研なりでここがいいだろうということさえ決めれば、本来だとそれ以外のバッファというのは大体同じもので、プライマーを替えるだけで対応できたかなと思う。日本の場合、特に外国で既にシーケンスが分かった上でパンデミックが起こっている。次回もその可能性は大きいので、そういう場合に一々新たにキットを全部入れて、それを検定するというより、プライマーの確認ができれば、大量調整して、コストカットをして、機器対応の料金設定を変えるなりでやらないと、今のままの保健医療で、しかも特許上乗せみたいなシステムだと医療財政上悪い。
- 臨床の現場の立場でちょっと1点だけ、検査としてこの第2波もPCRを充実させてということ、別に異論はない。ただ、臨床の現場にどうやって落としていくかといったときに、PCR

という検査というのは結構遠い存在である。PCR というのはずっと概念上精密検査だった。これは何十万人という臨床家に対してパラダイムシフトをさせないといけない。新しい新興感染症だから、この PCR から入った。これは感染症の世界でとても特別なことだと思っている。臨床の世界では PCR から検査をするというのは、否定的だったはずである。卑近の例で言うならば、結核を診断するのに PCR から出したら、そんなものを最初にやっちゃ駄目だよと、ほかの検査をやって、確定診断としてやるんだよという位置づけだったが、この新興感染症として新型コロナが入ったところで突然 PCR が出てきた。これから一般臨床のところに落とし込むときに、この PCR でずっと押し続けるのであれば、パラダイムシフトをさせないと、臨床家としては使い方を間違える。陽性率 100% じゃない検査の中で、偽陰性の取扱いも臨床現場では間違える。そのためにクラスターをつくっている。こういったことを私たちはどうやって考えるのか。もっと言うならば、遺伝子核酸の方法ではない方法を抗原なんかもあるけど、そういったもので臨床現場に落としていただけるのであれば、今までと同じ概念でやれると思う。これはどちらかなのかを方向性を決めて、医療の現場にとにかく検査を落とさないといけなくて、公衆衛生学的な検査ということと、臨床現場の検査というのは正常化をさせるためには分けていかなければいけないので、その中でどういうふうに方向性を示すのか、ここはちゃんと決めて進んでいただきたいと思います。

- 永井 どんどん状況が変わってしまうので、感染の状況の変化に対してどうするかということ、この技術進歩の状況の変化に対してどうするか、だからこれは臨床現場の人たちも勉強しないといけないと思う。そのくらい目まぐるしい初めての経験の中で我々は戦っているということだと思う。
- 臨床の現場というのはそこが混沌としている。それが残念ながら何十万人という臨床現場のお医者さんたちは、こなし切れていない。この中で私たちは方向性を見だして、科学開発もして、様々な武器を提供していくので、ここのところを提供したらそれを上手に使えるかということ、多分すぐには上手に使えない。
- インフルエンザになったら、まずその日に来るので、これで陽性かどうかを抗原検査で見て、陽性だったら例えばタミフルを出すとか、そういうふうに臨床では動いているからインフルエンザは落ち着いている。だから、臨床現場で今 PCR を本当に大事にしろというのは、ちょっとフェーズが変わってきていると思っている、臨床の現場には PCR がかなり利用されているし、民間も入ってきている。ところが、老健施設、介護施設で働いている人たちへ PCR は全然いってない。アクセスを全く持ってない。そういうところに例えば抗原検査はどうしても感度が落ちるので、それを国の方針で PCR にしようというのは難しい。場所と状況による。臨床の場である病院であれば、少し感度が落ちても、抗原検査を導入して現場のお医者さんが判断できるようなものを導入していくべきだけど、例えば老人施設のところに新しく患者さんが来て、これはすぐ陽性かどうかをしましようというときに、その人が感染していたら、その施設の中でかなり大きなクラスターが起こるのは見えているので、そういうところは基本的には PCR を今以上に国の能力を挙げて、それをある程度維持する必要があるのではないかなと思っている。今のところ PCR が完全に患者数と一致しているので、これでは日本の PCR は足りてない。これを大病院の医療現場で全部 PCR というのは間違っていると思う。
- 補足させていただくと、抗原検査は今 2 つあり、イムノクロマトによる定性とケミルミによる定量がある。定量は検出感度は感染研の PCR とほぼ同じ検出感度、10 コピー・パー・アッセ

イ未満で、40 分が出る。1 時間に 60、または 120 を測定できるので、診療前検査と同じような感覚、HCV の抗体や HBV の抗原と同じ感覚で使える。昔から使っていたルミパルスという免疫測定装置、今日本で 800 台ぐらい入っているので、そういう施設が試薬さえ購入すればそれは使える。そんなにハードルは高くない。術前の患者さんに B 型肝炎のスクリーニングをやるのと同じ感覚でやっていただいて結構である。ただし、保険適用にするには、申出制度で各自治体に申し出て、指定を受けて契約を結んだ上でやるというところ、そこに一つの行政側の課題としてのハードルは確かにあるので、どういう準備をすればいいかということが各病院で理解できてない。それは 800 以上の通知文が出たら、なかなか追いついていけない。理解もなかなか難しいので、それで今回解説版を 21 日に出させて頂いたのも、そこは、在宅であっても、高齢者施設であっても利用できる流れが今できているので、ぜひ解説版を御利用いただければと思っている。

○感染研で検査に関わっている立場からの意見であるが、先ほど保健行政と医療、診療としての立てつけの違いのところもおっしゃるとおりだなと思っていて、ただ今 PCR を拡充しようというのは、基本的にはおそらく無症候者を含めた方々ということなので、公衆衛生対応としての PCR 検査ということであるけれども、公衆衛生対応と症状がある診療ベースでやる対応があまりにもマージナルで切り分けが難しくなっているというのがそれをどうやって分けたらいいのかというのは、基礎の立場からすると非常に難しいなと感じている。公衆衛生対応としては、PCR でやっていくしかないのかなというのは思っているが、一方医療として、診療としての検査としては、欧米とかほかの国では PCR が当たり前だったという事情があると思う。日本は医療アクセスが良過ぎて、その結果として抗原キットでインフルエンザの診断というのは当たり前になっていたのも、PCR が承認されない、PCR が拡充していかなかったということがあると思うので、そこをパラダイムシフトすべきなのか、それとも抗原キットでいいんじゃないかという考え方でいけるのかというのは、今後感度も含めてデータが出てこないと決められないんじゃないかなと思っている。

○保健行政と医療行政というものをきちんと理解した上で、この新型コロナは行政検査であるよという保健行政の中に縛りがあって、幾ら保険適用になっても行政検査であるという複雑な仕組みというのが医療の現場の人には分からない。そうすると、ELSI、法律的な研究が必要じゃないかと思う。感染症法というのが 21 世紀の意義にふさわしいであるかと、あるいは特措法もどうあるべきかというのは、法学者としての法律の専門家としての議論があってもいいんじゃないだろうか。それは政治家だけに任せるのではなくて、社会技術というのは経済と法律と倫理と、こういうものが全部入る話なので、社会学というのはまた違った意味での ELSI としての社会技術が必要になるんじゃないかなという感じがする。そういう意味で、さっきトランスサイエンスの話が出たが、今ここで必要な社会技術というのは、マルチディスペナリティでトランスディシプリナリにそのパラダイムシフトを求める社会技術なのではないかなと感じがした。

科学と行政、政治のあり方

○谷口 今朝からのお話を伺っていると、枚方のケース、それから横浜のケース、それから和歌山のケース、いろいろ地方自治体とか、各部局で大変な努力をなさっているということがよく

理解できた。にもかかわらず、なかなか閉塞感がぬぐえないと、その根本にあるのは、国が国民から本当に信頼される省庁、行政を行ったかどうかということはあると思う。ベターな方向に行くのにどうすればいいかということではないかと思う。そこを解決しない限り、幾ら皆さんが頑張っても根本的なところで問題があって、何も厚生労働省だけが悪いとは必ずしも申しませんし、いいところもたくさんあるし、また健康上の問題はどうしてもそういうところが対応しなきゃいけないので、より批判的になるという立場はよく分かる。でも、それでもお互いにインプルーブしようとして何かいい方策がないかということを考えてい。

- これはいわゆる医療政策固有の問題とコロナ対策と2つのレベルがあると私は考えている。医療政策そのものであると、これまでの経緯とか、あるいは様々な例えば病院の統廃合といったような政策を厚生労働省はしていて、それが今回のコロナに対してどうだったかというのが一つあると思う。片や今回のコロナの問題に関して私が見たところ、どこまで厚生労働省にイニシアティブがあったのかがよく分からない。かなりの程度官邸とか、あるいは別のそこに近いところで一つ一つの意思決定がなされていた可能性が高いと見ている。特に意思決定のかなり中心に関わる部分に関しては、そこは例えば政治学であるとか公共政策論とか、そういうところともコラボレーションができるのかなと思っている。
- 官邸の役割と厚労省の役割というのは、始まった頃からよく見えない。厚労省にも感染症部会というのがあって、おそらく特措法がなければ、こういうパンデミックが起これば、感染症部会の中にコロナ対策専門分科会なりがおそらくできたと思う。今回特措法があったので、厚労省の感染症部会というのは、実際開かれたのは2月18日1回だけである。どっちが言っているから分からないから、厚労省はあまり発言しなくなったという見方もあるかもしれないが、我々から見ていても、これはどっちで決めているのかというのが分からないことがあって、政策的にどういうふうな方向に向かっているのかが、中にいる人間にとっても非常に見にくいこの半年間だったというふうに思う。今後もこの問題は残ると思う。
- それを行政側に全部押しつけるのは無理であって、厚労省も対策推進本部も800以上の通知文を出すのに相当大変な努力をされている。機能しなかったのは、サイエンスコミュニティとちゃんと連携が取れていたかということである。その一つは、専門家会議が感染症と疫学の先生方だけなので、経済、社会は専門じゃない。それから、ウイルス学もコロナのことを専門にしているわけじゃない。コロナの専門家はほとんどいなくて、例えば2003年のSARSのときには2つシナリオがあった。SARSは根絶するか、季節性コロナになるか。そのときにORFの遺伝子29の欠失ができて、増殖ができなくなったので、根絶というシナリオのほうに行った。今回はそれがまだ見られないので、季節性コロナに行くだろうというところであるけど、その中でビルエンサーテニューエーションというコロナ特有の生物学特徴がある。それから、ヒトのアダプテーションというのがある。それから、季節性コロナにも2つあって、一年中はやっている4種類の中のうち2つほど、あとは冬型とあって、どういうタイプに行くのかとか、そういういろいろな専門性を統合しないと出口が見えない。または目標が設定できない。そういう中で、サイエンスコミュニティのそれぞれの専門家が一部の狭いところだけで議論すると出口が見えないので、協力し合うというようないろいろな分野が統合して、知恵を絞って協力してワンチームで行くという、そういう体制も必要なんじゃないかなと思う。
- 谷口 科学者コミュニティにも責任があるという見方もあるけど、それは私も含めて、コミュニティがしかるべき提言なり、アピールなりをしていくという社会の理解を得ながら、そういう

ことも重要だと思うが、もう少し学術会議に頑張っていたきたいなというところもある。

- 私どもも2月の初めから内閣府、あるいは厚労省がやっていることに關して、いろいろな議論を進めてきた。その過程の中で、3月6日に幹事会声明を出して、そのときに同時に今私が委員長をしている分科会をつくることを決めて、それから二、三か月かけて提言案を議論してきたわけであるけど、その中で、現状と問題に関しても議論をさせていただいている。ただ、私どもとしては、一応今の時点で私ども国民が、指揮官に権限を与えて、そこで対応を任せているという状況であるので、そういう状況で舅のような形でいろいろな細かなことについて指摘すべきではないというのは、学術会議の少なくとも幹事会の多くの方の考えではないかと思う。大きく間違ったことをもしも政府、あるいは地方自治体がおやりになれば、私どもも何らかの形で意見を表明せざるを得ないと思っているし、私どもの分科会を含めて、それぞれの委員がそういう意識を持って、いろいろな政府の対応などを考えているところだと思うけれども、現時点では情報が少ないという点もあるけれども、はっきり言ってどれが正しいか、実際には分からない状況である。同時に、言い訳であるけれども、学術会議がなかなか迅速に対応できない組織であるということも御理解いただければと思っている。
- 谷口 日本学術会議がよく引き合いに出す米国のナショナルアカデミーというのがある。ここと大きな違いの一つは、ナショナルアカデミーというのは、例えば国連のSDGsとか、そういう文脈の下に産官学とかNGOとかが一緒になった議論するプラットフォームをつくったりして、コミュニティネットワークを生かして、いろいろなアイデアを集積したり、議論したり、そういうことを積極的に行っている。ところが日本の学術会議というのは、圧倒的に欠けているのは、最高学府の知の殿堂的なそういう行動の枠というのを超えられないと、それが最大の学術会議の課題だと私は思う。以前私は会員もやったし、分科会の委員長もやったので、反省の念を持って、ぜひ御活躍をいただきたいと思う。

学際分野、人材育成、評価

- 例えば死亡率から再生産数からダブリングタイム、そういったリスク推定については4年なり5年なりというのが人材育成についてかかってしまうというのに加えて、実務的な研究が多いので、研究費獲得というのはほぼほぼ難しい。また感染症疫学とか感染症数理モデルの教室というのが日本ではない。北大の西浦先生の衛生学の教室、あとは九大にも数理生物学教室があるけれども、それも日本で一つしかない。そもそも研究費が少ないじゃなくて、そういう機会がないという現状があって、今後はそういったリスク推定、例えば僕たちは感染者数理モデルじゃなくて、統計モデルも、疫学モデルも、いろいろなモデルを使ってデータ分析をしていくけれども、ちょっと自主努力が難しいので、そういった状況も知っておいただければなというところはある。
- 人材育成的な面で大事だと思うのは、アカデミアとしてのいい仕事というのがネイチャー、セル、サイエンスみたいなものに特化し過ぎると、それは大事なことだけど、その意味で日本で特に例えばレギュラトリーサイエンスであるとか、今回感染研で2月から3月頃にかけて、武漢からヨーロッパのほうに流入のウイルスが変わった仕事だとか、あるいは国内の既に承認された薬を比較して、ある薬の中でどれが効くんだといったような研究は、これはいい雑誌に出ない。だから、今オープンサイエンスの流れがあるので、何か少し評価軸を変えながら、他国とも共有して、逆にそういう視点からこれは日本の発信として大事な仕事だというのを出して

いくような仕組みというのは、積極的に考える必要がある。

- 立川 まさに意味の評価というところにつながるのかなと思う。日本の中のこういう動向は日本の研究者しかできないので、それをきちっとやる土台がないと、今後新たな感染拡大が起きたときに進まないのではないかなと思う。さっき鈴木忠樹先生の中で、CDCでも研究の評価軸はやはり論文業績で、いいペーパーにつながりにくいけれども大事な研究を行うだけでは評価されにくいというお話もあったが、そこがまさに日本はできていないのかなということを感じている。
- 日本は技術立国を目指して、実際に実績もある。ただ、基礎は強いけれども、アプライドサイエンスとレギュラトリーサイエンスが非常に弱い。基礎技術を開発しても、全部海外勢の企業で製品化されてしまっているというのが実態である。バイオが強いのに、なぜPCR関係のものを全部輸入に頼らなければいけなかったか、これは大きな反省だと思う。国内の技術基盤というのはあるし、企業もそれなりの力を持っている。一方で、それを育てる、企業を育てる、インダストリーを育てるレギュラトリーサイエンスが非常に軽視されていた。検査の精度確保に係る法律が70年も遅れた。だから、そのためのインフラが全然そろってない。こういう分野の仕事は論文になりにくいので、皆さんあまりそういうところに関心を持たない。だけど、国、またはサイエンスコミュニティが重要だということを認識しなければいけない。今回のように、国民のために経済、社会、生活を守るために科学はあるのであって、それが機能しなかったのはなぜかというのをしっかり見直さなきゃいけないかなと思う。
- 先ほど研究者の評価の話があったが、いわゆる今回の分科会は、特に学際研究というか、様々な研究分野が一緒に問題解決に向かっていかないと解決しない問題というのをかなり扱っていたと思うが、こういった分野に関して日本のアカデミアは非常に評価が冷淡で、結局政治学と社会学等という学際分野であったとしても、医療は医療の分野で評価されなければ、政治は政治の分野で評価されなければ正当な評価にならないというか、そこで学際的な新しい分野を開いたというところはあまり評価しないというところがある。その後、実際にニーズに結びつくというところであるが、特に国立研究所はそういうのをやらなきゃいけない研究機関だと思うし、国立研究機関は、よりそういった政策直結型のサイエンスの活動というのがより評価されなきゃいけないと思うが、研究論文と研究費の獲得金額で評価されてしまう文化があるように思う。それは本当に国立研究所の評価としていいのか、そういうのはよく感じており、より実装とか、そういった分野の活性化に向けては、研究者の新たな評価軸の構築というのは非常に大事だと思う。
- 学際分野ということで、先ほどは経済社会のほうの人がいなきゃならないとか、議論しなきゃならないという話があったが、これがまた非常に難しい。というのは、私は内閣府の経済社会総合研究所の主任研究官もやっていて、統計委員会の改革のときの委員会の主要メンバーでもあったが、いわゆるマクロモデルはこういう非市場的なインパクトに対して基本的に使えない。経済統計は大体四半期ベース、産業連関のパラメータに至っては5年に一回、しかも産業連関分析は基本的には資本の棄損があるケース、政策が変わっちゃうケースは使えない。であるから、そういうことを含めて、もう少し経済統計も含む人たちの議論をやらなければいけないが、今経済のほうでCOVID関係でお話しされている方の議論を見ても、どうしてもうまくつながらない。
- さらに、病院の在庫の話で、トレーサビリティの話とか、そういう話があったが、これも実

はシステムとしてはアドホックじゃなくて普遍的なもの、つまりリアルタイムの加工統計がつかれなきゃまずい。これは例えば電子インボイスを使った処理と、それからレセプトデータのスキニングみたいな電子スキニングが安全な X-Road とか、そういうインフラの下で、安全なデータレジスタの設計が次の時代のインフラになれば、リアルタイムの加工統計はできるし、プロットはエストニアみたいな電子政府のほうも見えているので、そういう方向性に向けての議論がどうしても必要なんじゃないか。

あと最後に数理疫学の話になると、我々もエージェントベースのモデリングで、そこそこいろいろやっていた。けれども、これは本当にマイナー領域である。つい先日フランスがエージェントベースのモデリングで、ネイチャーのノートかコミュニケーションか何かに載ったというので見たけれども、結果的には別に普通のことしかやってない。ただ、それはマイナー領域なので、基本的にはこの種のやつはモデルをつくるのが難しい。だから、スパコン以前に大規模なデータのきちんとした収集、あるいはデータがなくてもランドスケープを示すためにも、モデル構築が問題である。こういう医療推計のマイクロモデリングというのは、それなりに日本ではほかに若手の人でもやられている。SIP なんかのところで、災害関係でかなり詳細な推定モデルをやっているグループはいるけれども、どうしてもスパコンとか、そういうところに目が行ってしまって、モデルをつくる大変さが分かってももらえないようなのがあって、そういうところが少し今後見てもらえると、次の世代の研究者を育成するのに非常に重要な意義があるのではないかと思う。

- 医療情報等の研究者として発言をしたいと思うが、電子カルテの普及率は 85%を超えていて、かなりの診療情報が電子的にたまっている。今回のこういうコロナを見ていて、私たちはすごく歯がゆいのは、いろいろなところ、例えばレジストリをつくるであるとか、あるいは情報を収集するであるとか、そういうようなところに医療情報の人たちが呼ばれてない。これは医療情報学会が悪いのかもしれないけれども、そういった活用できるデータがある。それを活用する専門家というのをそういうところに入れることで、もっと簡単に手間がかからずにレジストリもつくれるし、データベースもつくれるのではないかと思う。今までのデータベースというのは、使う人、つくる人の理屈で、集まってこういうデータベースをつくりましょうとやっていただけれども、電子カルテのデータを取ってくるとなると、そこはいろいろなセキュリティであるとか、データの構造であるとか、参加しないとできないようなことがあって、データを出す側の人たちも入れて、一緒につくっていかないとつけれない。

それから、もう一つだけ評価の点でお願いをしたいのは、こういうデータベースをつくっても、論文なんてそうそう書けない。ただ、もし有用なデータベースであって、それがいろいろなことで活用されるのであれば、それを一つの評価の指標にさせていただきたい。オープンサイエンスの話もあったけれども、そういったデータを活用していただくことで、誰かが論文を書いたことがデータベースをつくった人の評価になるという、そういう評価系もつくっていただければと思う。

- 医系技官を 2 年なりとも経験した立場からお願いしたいのは、官学の人事交流を活発化していただきたいというのがある。今回の医療体制のベッドでお話をしたのは、土曜日の AM4 時に医療体制の担当と廊下で話をしたりしている。彼らは地頭と根性と時間で勝負をしている。僕は本当に世界的にも最強のコンサルタントだと思っているけど、必要なのはコンサルタントのコンサルである。常に近くにいてもらわないと彼らは困る。専門の外部の委員、感染症部会

もそうであるけれども、例えばそこでたまにお話を聞いても、彼らの中では理解できないところがあるので、要は関連の教室から詳しい准教授、もしくは助教レベルの方々を配置していただいて、1年間なり2年間ということ、それぞれいろいろな部署があるので、どこか置いていただけないかと思う。コミュニケーションのギャップというのは人で埋める必要がある。ハーバード、ジョンズ・ホプキンスで彼らはマスターを持っていたり、基礎知識はあるので、そこでどうしても上から目線であるけれども、教育していただければなど。彼らは彼らで必要なのは、もう一つ自分たちでできるとしてしまうところもあるので難しい部分もある。そのギャップを埋めるために、人事交流を何とか加速していただいて、お互いコミュニケーションを円滑にさせていただくというのが一番大きなところではないのかなと感じた。

○今日の会の目標としては、感染症危機に対応可能な社会技術ということなので、ELSIの問題なんだろうと思う。そういう意味で、当面の課題、感染症の危機として今何であるかというときに、今第2波に私は確実に入っていると思うけれども、そこの中で何が課題として一番大事なのかというまずニーズがあって、こういう社会技術の問題というのは実践科学の話だと思うので、そうするとPCR等の検査をどうするかというのが今一番ニーズとして高い。そのときに、保健行政という問題と、今医療逼迫という問題の医療行政の話のこの2つの乖離の問題をどうするのかというのが非常に大きな問題だと思う。それを解決するのに、私は社会技術として、法律的にどういうふうなそこに取り組むのかと、経済的にどう取り組むのかと、そのときに行政検査、そこにかかるコストをどう評価するのかと、そういうふうな具体的な問題を幾つか取り上げながら、この社会技術というものの研究をどうあるべきかと入ることが必要かなという感じがした。

○立川 今までの先生方のお話の議論の中で出てきたことは、実は分科会1でも同じような内容のことが出てきた。分科会1は医科学・生命科学研究だが、1つはウイルスの各論自体はとても大事だけれども、こういう緊急時にそこで横糸で共闘できるようなシステムをつくる。でも、それぞれの各論はきちっとやっていく。それと、フィジシャン・サイエンティスト、臨床のお医者さんである程度きちんと基礎が分かる先生方の育成も大事だろうと、それから恒常的なデータベースの構築ということも話に出てきたと思う。

今日こちらで議論させていただいたほうは、公衆衛生から、経済学から全てを含んでいるので、かなり広範なお話になってしまいたけれども、仕組みをきちっとつくっていくという方向の議論を進めていくべきではないのかなというふうにお伺いして思っただ。

○谷口 この新型コロナの問題が社会と直結しているということから、非常に切迫感のある、かつ非常に貴重な情報をいただいたということで、大変有意義だったのではないかなと思う。これをいかにCRDSの中でまた取りまとめて、そして報告、提言という形に持っていくかということが非常に大きな宿題だと思っているが、先生方の御尽力を生かすよう、最大限の努力をさせていただきたいと思っている。

3つばかりあり、1つは先ほどから議論に出ているように、新型コロナの問題に対してどうこれから対応していくか、これは一番重要な課題だと思う。そこでは先ほど出た学融合的なアプローチとか、あるいはそこに参画した人たちがいかに共同で何かやっていけるかどうかということを考えていくことも非常に重要だと思うし、学融合の中には社会科学も当然含まれるので、従来はそういう対象にならなかった学問分野というのも、同じようなウエイトを置きなが

ら、いかに統合的に推進するかということが極めて重要だということを学ばせていただいた。2 番目は、偶然と必然という言葉があるが、古代を遡れば、ギリシャのデモクリトスという哲学者が宇宙に存在するものは全て偶然と必然の果実だと話したそうであるが、私も免疫学の講義のときにその話をよくするけれども、起きてしまったことは必然である。ただ、これから何が起きるかということは偶然によることなので、思い起こせばこの新型コロナの問題もおそらく偶然に起きたミューテーションが人に感染するウイルスとなって、必然の世界を生み出し、世界の全てをこれほど大きく揺るがすような存在になったわけである。そういうことを考えると、明日はどうかというのは予測できない。新型コロナの問題は、確かに非常に重要な問題であるが、実は明日また新たな問題が生ずるという可能性もなくはないわけである。であるならば、科学、学問、あるいは医療というものをどういう視点からもう一回この機会に再興して構築すればいいかという根本的な問題というのがあるのではないかという気がする。例えば経済の発展のためにはこの分野を集中的に投資しましょうという研究だけでは偶然に備えて何かをするというのは非常に難しい。そこに科学研究が本来どうあるべきかということが隠されているのではないかという気がする。これは学問の世界だけではなくて、産官学、それから社会と一緒に進めていく、考えていくべき問題だと思っている。

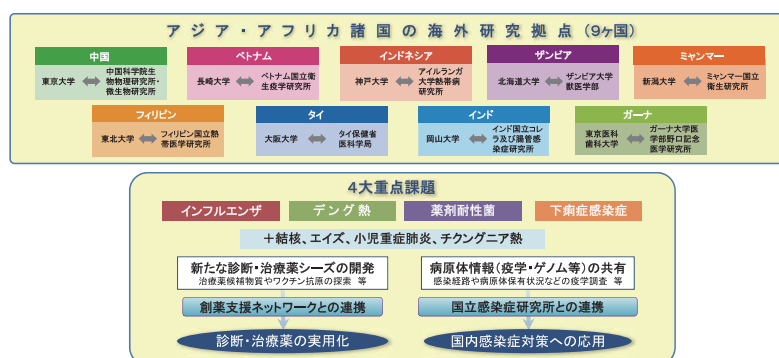
最後に私が申し上げたいキーワードは、ポジティビズム。オプティミズムというのは割合よく使われる言葉で、楽観主義とよく言われるが、ポジティビズムというのはちょっと違うニュアンスがあり、例えばサッカーをやるときに、自分のひいきのチームが今日はいいいレブンがそろっているから勝つに違いないと応援するのはオプティミズム。ポジティビズムというのはちょっと違って、自分がそのイレブンの中に入って、自分がいいプレーをすれば勝てるという、それがポジティビズムだというように理解している。そのポジティビズムをお互いにシェアすることが非常に重要なのかなと思う。研究者だけがポジティビズムじゃなくて、社会の人たち、それから行政、政治、みんながポジティビズムになるということが非常に重要なんだというふうに思う。米国では実験科学と疫学といった研究者間の距離感が近い、みんなお互いに誇りを持っているということをおっしゃって、これが非常に印象的だったと思う。我々の世界も本来は全くそういう世界だと思う。日本は文化をもう少し育てていかなきゃいけない。育てるというのは、お互いの仕事をお互いの研究をお互いの役割を尊重し合う、みんながゲームに参加するという、そういうポジティブな流れというのをできるといいなと思う。

4. 主要国の感染症研究と予防・管理の体制

日本

従来より、感染症研究は厚労科研費の枠組が中心であり、全体から一定の割合が投資されてきた。平成 27 年度（2015 年）から厚労科研費のうち「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」、「エイズ対策実用化研究経費」、「肝炎等克服実用化研究経費」の 3 つを AMED に移管した。令和 2 年度の予算は、それぞれ、20 億円、5 億円、33 億円となっている。現在は、この 3 事業に加えて、国立感染症研究所のインハウス研究（17 億円：令和 2 年度）において実施されている。

2004 年の SARS、2009 年の新型インフルエンザの流行も受けて、文部科学省においても感染症に対応した研究事業が創設された。アジアを中心とした新興・再興感染症の発生国あるいは発生が想定される国に、現地研究機関との協力の下、海外研究拠点を設置するとともに、国内の体制を整備し、感染症対策を支える基礎研究を集中的・継続的に進め、知見の集積・人材育成等を図る、という「新興・再興感染症拠点形成プログラム（2005-2009：12,213 百万円）」を皮切りに、「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム（2010-2014：9,191 百万円（うち補正 300 百万円）」、「感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID：2015-2019：10,854 百万円（AMED 調整費含む）」と三期に亘って、拠点と海外ネットワークの構築に努めてきた。



また、並行して、感染症の革新的な医薬品の創出を図るため、BSL4 施設を中核とした感染症研究拠点に対する研究支援、病原性の高い病原体等に関する創薬シーズの標的探索研究等。異分野連携を活用した若手研究者を中心とする基礎的研究の推進を図る「感染症研究革新イニシアティブ J-PRIDE」を 2017 年からスタートさせた。

令和 2 年度より、第二期健康・医療戦略の下、J-GRID、J-PRIDE を再編し、「新興・再興感染症研究基盤創生事業」を実施（要求 44 億円）している。

国立感染症研究所における業務の目的は、感染症を制圧し、国民の保健医療の向上を図る予防医学の立場から、広く感染症に関する研究を先導的・独創的かつ総合的に行い、国の保健医療行政の科学的根拠を明らかにし、また、これを支援することにある。この機能を整理すると、(1) 研究業務、(2) 感染症のレファレンス業務、(3) 感染症のサーベイランス業務、(4) 国家検定・検査業務、(5) 国際協力関係業務、(6) 研修業務等に整理され、その役割は、あらゆる感染症の

情報掌握とそれらが発生した時の対策という CDC（米国疾病予防管理センター）的な役割、それらに対する絶え間ない研究の積み重ねという NIH（米国国立衛生研究所）的な役割、そしてさらに、ワクチンの品質評価という FDA（米国食品医薬品局）的な役割という 3 つの重要な役割を持っている。

しかしながら米国等のそれらと比べ業務に係わる人員数および予算額においては大きな差がある（予算額 約 62 億円（平成 30 年度）、研究職 309 名（平成 26 年度））。人員や経費が削減される中、研究所の業務や研究の範囲は拡大し続けており、限られた人材・資源で多くの業務・研究を行っている。

米国

米国連邦政府における感染症分野の研究開発や公衆衛生上の措置は、保健福祉省（HHS）傘下の機関が中心となって実施している。国立衛生研究所（NIH）は傘下に 27 の研究所・センターを有し、所内の研究活動および大学等外部への研究資金配分を通じて生命科学・医学研究を推進している。感染症分野における基礎研究は、国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）が中核となっており取り組んでいる。一方、HHS 内の事前準備・対応担当次官補局（ASPR）の一部局である生物医学先端研究開発局（BARDA）は、大学や企業への資金提供や機関間調整を通じて、ワクチン、医薬品、診断用品などの高度な開発・製造を支援している。また、食品医薬品局（FDA）は開発された医薬品等の安全性・有効性の評価と承認を行うとともに、他の機関に対して法規制に関する支援を提供する。疾病対策センター（CDC）は公衆衛生上の対応に関する広範な活動を担っており、感染症に関する国内外のサーベイランス、州・自治体の保健当局に対するガイダンスやトレーニングの提供、緊急時における医薬品等の国家戦略備蓄の配給調整や評価を行う。これら機関の予算および人員は下表のとおりである。

HHS 傘下の感染症研究・公衆衛生関係機関の予算および人員

保健福祉省（HHS）	予算	人員
国立衛生研究所（NIH）	417 億ドル	18,101
国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）	59 億ドル	1,963
生物医学先端研究開発局（BARDA）	16 億ドル	155
疾病対策センター（CDC）	128 億ドル	11,089
食品医薬品局（FDA）	59 億ドル	17,691

※数字は 2020 年度、人員は FTE 換算
出所：各機関資料を基に CRDS 作成

より多面的な医療対策の調整と実行に当たっては HHS のほか、国防総省（DOD）、国土安全保障省（DHS）、退役軍人省（VA）、農務省（USDA）が公衆衛生緊急医療対策体制（PHEMCE: Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise）と呼ばれる連携枠組みを形成し、省庁横断型のアプローチにより取り組んでいる。こうした体制は 2001 年 9 月の同時多発テロを契機とするバイオセキュリティ対策強化の一環として推進されてきた。PHEMCE の活動については戦略および実施計画が更新されてきたが現在休止しており、今後 PHEMCE 全体の再構

案を見据えつつ作成することとされている。医薬品を開発・備蓄・配給するという流れを軸とした場合の PHEMCE の役割分担の例を以下に示す。

PHMCE の役割分担例

公衆衛生緊急医療対策体制 (PHEMCE: Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise)		要件 設定	基礎 研究	開発・ 製造	規制 管理	調達・ 備蓄	対策 計画	配給 管理	監視・ 評価
保健福祉省 (HHS)	事前準備・対応担当次官補局 (ASPR)	●					●	●	
	国立衛生研究所 (NIH)		●						
	生物学先端研究開発局 (BARDA)			●		●			
	食品医薬品局 (FDA)				●				●
	疾病対策センター (CDC)					●	●	●	●
他の省	国土安全保障省 (DHS)	●					●		
	農務省 (USDA)		●	●					
	国防総省 (DOD)		●	●		●	●		
	退役軍人省 (VA)					●	●	●	

出所：HHS Public Health Emergency ウェブサイトを基に CRDS 作成

新興感染症の拡大など公衆衛生上の脅威に国家安全保障上の問題として対処する観点から、いくつかの国家戦略が策定されている。

「国家バイオディフェンス戦略」(大統領府、2018年9月策定)は、「自然発生的、偶発的または意図的な生物学的脅威からのリスクを、積極的かつ効果的に、予防、対応、回復、低減する」というビジョンの下に、連邦政府省庁全体にわたる多様な活動を調整するためのフレームワークを提供している。国家安全保障問題担当大統領補佐官をトップとして、HHS 長官が主導する委員会を置き、その下で調整チームが活動するという体制を構築するとしたが、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応にあたっての活動は見られず、大統領が立ち上げた「ホワイトハウス新型コロナ対策タスクフォース」が事態に当たることとなった。本戦略で構想された運営組織の調整が進んでおらず、事態に対応可能な状態に整備されていないとの指摘もある。

「国家ヘルスセキュリティ戦略 2019-2022」(ASPR、2019年1月策定)は ASPR が4年ごとに更新する戦略文書である。主要な目標として、(1) 連邦政府全体の取組調整に基づく、包括的な医療・公衆衛生の能力による州・地方自治体の支援、(2) 感染症や化学、生物、放射性物質、核 (CBRN) による健康への脅威からの保護、(3) 民間セクターの能力活用、に焦点を当てている。

「グローバルヘルスセキュリティ戦略」(大統領府、2019年5月策定)は国境を越えて広がる感染症の脅威に対応するための共通目標として2014年に米国が打ち出したグローバルヘルスセキュリティ・アジェンダ (GHSA) を支持するもので、国際的な協力の必要性を強調している。各国における感染症のサーベイランスや封じ込めなどの技術的能力の向上のため、CDC と米国開発庁 (USAID) を中心に国際協力を推進することとしている。また世界保健機関 (WHO) 国際保健規則の実施を支援するために、WHO の共同外部評価プロセスを用いることを支持している。

しかしながら、COVID-19 対応を巡る政権の動向においては本戦略で掲げられたような国際協調の姿勢は見られず、2020 年 7 月には国連に米国の WHO 脱退を正式に通知している。

EU

EU で感染症を扱っている主要な機関は、欧州疾病予防管理センター（ECDC：European Centre for Disease Prevention and Control）である。感染症に対する欧州の防御力強化を目的として、2005 年に設立された。現在の人員は 300 名程度。2020 年度の予算は約 6,000 万ユーロで、欧州委員会（EU の行政府）からの補助金がその大半を占める。

EU 法で定められた ECDC のミッションは、「感染症によって生じる人類の健康に対する現在および新興の脅威を同定、評価、伝達すること」である。このミッションを達成するため、ECDC は欧州各国の健康保護機関（Health Protection Bodies）と連携し、欧州全域にわたる疾病管理システムや早期警告システムを強化・発展させている。上記のミッション内で、ECDC は以下のような活動を行うことになっている。

- 関連する科学的・技術的データの検索、収集、照合、評価、普及
- 科学的意見およびトレーニングを含む科学的・技術的支援の提供
- 公衆衛生分野で活動している欧州委員会、加盟国、コミュニティ機関、国際機関へのタイムリーな情報提供
- ECDC のミッションの範囲内で活動する機関の欧州ネットワーク調整（欧州委員会が支援する公衆衛生活動から生まれたネットワークや専用の監視ネットワークを運営するネットワークを含む）
- 情報、専門知識、ベストプラクティスの交換と、共同活動の開発・実施促進

ECDC の主たる役割は、欧州委員会や欧州議会といった政策決定者への科学的助言の提供や、一般市民への情報提供であり、ECDC 自体が最先端の感染症研究を実施しているわけではない。しかしながら、ECDC は EU 加盟国や欧州経済領域（EEA）諸国のみならず、米国やカナダといった EU 域外の専門家や感染症研究機関、さらには WHO 等の国際機関とも連携する形で自らの業務を進めている。

ECDC は以下の 5 ユニットから構成されている。この中の主要ユニットである疾病プログラム（Disease Programmes）で扱う疾病には、HIV、エイズ、インフルエンザ、結核等が含まれる。

ユニット名	役割
疾病プログラム	EU 加盟国、EEA 諸国、欧州委員会に対する特定疾病に関する支援
科学的方法・標準	科学的エクセレンスの強化と科学的知見の普及
公衆衛生	公衆衛生トレーニング、緊急準備・対応支援、監視
リソース管理サービス	センターの人員・財政管理
デジタル移行サービス	センターの IT 全般に関する事項の管理

関連 URL：欧州疾病予防管理センター

<https://www.ecdc.europa.eu/en>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-uswhat-we-do/ecdc-mission>

ドイツ

感染症研究の他、伝染性/非伝染性疾患および公衆衛生の監視、および科学的根拠に基づいた市民の健康保護のための必要な措置の導出を担うのは、連邦保健省（BMG）付属のロベルト・コッホ研究所（Robert Koch-Institut/RKI、1891 年設立）である。法律（BGA-Nachfolgegesetz）に定められた RKI のミッションは、

- 伝染性および非伝染性疾患の検出、予防および管理、
- 疫学研究、リスクの特定と評価、情報の記録、
- 健康関連情報の発信、
- 遺伝子組み換え生物および製品ならびにヒト遺伝学におけるリスクの検出および評価、

となっており、科学的根拠に基づいた RKI の勧告は、ドイツ連邦政府、州、地方の保健当局および医療専門家に対する助言的な役割を果たしている。1,200 名の職員のうち約 600 名が研究者で、2020 年度の年間予算は 108 億ユーロあまりである。コロナ禍では、感染症が欧州で急速に拡大を始めた 2020 年 3 月から毎日（3 月 4 日～）ウェブサイト上で独英二か国語の感染状況報告書を発表している。

感染症の研究に関しては、35 の研究機関による研究ネットワーク「ドイツ感染症研究センター（DZIF）」を連邦教育研究省（BMBF）と 7 つの連邦州が 2012 年から助成している。DZIF 下では 500 名あまりの研究者が、MERS-CORONA ウィルスを含む 9 つの領域の感染症の予防、診断、治療に取り組んでいる。DZIF は連邦政府の 8 つの健康研究ネットワークの一つで、法人化されて拠点の一つであるドイツ研究センターヘルムホルツ協会感染症研究所（HZI、ブラウンシュバイク）に事務局を置いている。2018 年の予算は 4,072 万ユーロとなっており、予算配分やネットワーク間の調整は事務局が担当している。RKI も DZIF を構成する 35 の研究機関のうちのひとつ。

関連 URL：

ロベルト・コッホ研究所 <https://www.rki.de/>

ドイツ感染症研究センター <https://www.dzif.de/>

DZIF 年次報告

<https://www.dzif.de/system/files/document/DZIF-JB18-WEB-barrfrei-DE-2019-10-18.pdf>

ドイツ研究センターヘルムホルツ協会感染症研究所 <https://www.helmholtz-hzi.de/>

フランス

感染症研究の中心となる機関は、連帯・保健省（MSS）および高等教育・研究・イノベーション省（MESRI）の共同所管となる国立保健医学研究機構（Institut national de la santé et de la recherche médicale/INSERM、1964 年設立）と公益法人パスツール研究所（Institut Pasteur、

1887 年設立) である。INSERM は、医療・保健の基礎研究から公衆衛生政策の策定に貢献するミッションを有し、またパスツール研究所は、病原菌微生物学の基礎研究から感染症、ワクチンの応用研究をそのミッションとしている。

INSERM は、研究者数 5,110 名、年間予算 913 百万ユーロで 9 の部門別研究所、全国に 12 の地域研究所がある。パスツール研究所は、研究者数 2,780 名、年間予算 231 百万ユーロで感染症学、ウイルス学等 12 部門を擁し、また世界中の 32 の研究機関を結び感染症監視の任務も持つ「パスツール研究所国際ネットワーク」を形成する。このほか CNRS、CEA、大学なども感染症に関する研究に上記パスツール研究所などと共同で運営する全国約 20 の混成研究ユニットで貢献、全国約 30 の教育・研究機能を有する大学病院も協力している。

これらライフサイエンス関連研究を行う諸機関はアヴィザン (AVIESAN) という研究連合 (L'Alliance) を形成しており、INSERM の主導のもと、ライフサイエンス研究に関する MESRI の政策立案に関与し、政府の諮問にあたる。

新型コロナウイルスまん延に際しては、上記 AVIESAN のメンバー機関が参集し、連帯・保健省と MESRI の共同所管のもと、INSERM 主導でコンソーシアム・リアクティング (REACTing) を立ち上げて具体的な研究調整を行った。科学的助言に関しては、「Covid-19 科学カウンスル (Conseil scientifique Covid-19)」(2020 年 3 月設置) が政策面に対して、「分析研究鑑定委員会 (Comité analyse, recherche et expertise (CARE))」(同) が研究面に対して、助言を行う体制が作られている。CARE は、ノーベル賞受賞者でウイルス学者であるバレ・シヌシ氏が議長を務め 12 名の専門家から構成され、MSS および MESRI の諮問に応じて科学界を動員して治療等に関わる提案を行い、また上記「Covid-19 科学会議」とは 2 名の委員を共有し連携を図っている。

国民の健康・疾病予防と予防に関する研究等を司る機関として国立公衆保健庁 (l'Agence nationale de santé publique/ANSP) が 2016 年デクレに基づき、従前からあった衛生管理研究所 (InVS)、健康に関する国立予防教育研究所 (INPES)、緊急衛生対応機関 (EPRUS) の諸機関を統合して創設された。米国の CDC、英国の Public Health England、カナダ・ケベック州の国立公衆衛生研究所をモデルとしている。所管は保健・連帯省であり、役割は国民の疫学的観察と健康状態の監視、国民の脅威となる衛生上の危険への警戒やアラート発出・危機への準備と対応、健康の水準向上と健康上リスクの軽減、健康のための予防と教育の展開とされている。しかしながら、前述の INSERM が主導をとる研究連合アヴィザンおよびコンソーシアム・リアクティングなどの活動との連携については明確ではなく、2020 年 7 月の上院の報告書においても、単一の司令塔の必要性が提言されている。

関連 URL :

国立保健医学研究機構 <https://www.inserm.fr/>

パスツール研究所 <https://www.pasteur.fr/en>

研究連合 <https://aviesan.fr/en>

国立公衆保健庁 <https://www.santepubliquefrance.fr/>

高等教育・研究・イノベーション省、COVID-19 関連研究の進捗

<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid150955/covid-19-l-ensemble-des-disciplines-engage-dans-la-lutte-contre-le-virus.html>

COVID19 の影響に関するセクター別影響に関する上院報告書 667_2020 年 7 月
<http://www.senat.fr/rap/r19-667/r19-6671.pdf>

英国

1946 年から国民保健サービス (the National Health Service、NHS) 所轄の公衆衛生研究所 サービス (the Public Health Laboratory Service、PHLS) を設置した。ロンドンの中央研究所と地域研究所のネットワークで、微生物学・疫学・診断に関わる検査・研究、先端的方法・技術、キット・装置、標準化方法の開発、疾病管理等を行い、2000 年には、zoonotic disease 制御に関する論文を発表している。

2003 年以降、PHLS は、the Health Protection Agency として中央組織化された。2003 年の変革に向け、権限委譲行政機関で「米国 CDC 様の」PHLS を設立する旨 2002 年に報道されたが、その後の実態は確認できない。過去 10 年以上の緊縮財政で、中央組織による機能は縮小されてきた。2013 年 HPA は、イングランド公衆衛生局 Public Health England に併合された。

コロナ禍に対応する為、迅速に研究所群 Lighthouse Laboratories が設置された。2020 年 4 月 9 日、保健省・カタパルト・グラスゴー大学連携で、一日数万件の患者検体を検査する Lighthouse Labs を国内 3 か所に設置する旨発表した。軍事計画者や多分野の物流管理専門家の支援により、4 月末迄に一日 10 万件の検査を可能とするデジタル・プラットフォームの開設を予定した。9 月 2 日時点、保健省、創薬カタパルト、UK Biocentre、グラスゴー大学、GSK、AstraZeneca、ケンブリッジ大学、PerkinElmer の連携で運営し、国民保健サービス (NHS)、イングランド公衆衛生局、スコットランド権限移譲行政政府、BioAscent、Dundee 大学、ウェールズ権限移譲行政政府及びウェールズ・ライフサイエンス・ハブの支援を受けている。五ヶ所 (Milton Keynes, Alderley Park (Cheshire), Glasgow, Cambridge, Newport) に研究所を設置している。2020 年 9 月 3 日報道によると、9 月末までに Loughborough 近郊に新研究室を開設し、10 月末までに Lighthouse Labs network として一日 50 万件検査を行う計画である。

関連 URL :

<https://www.guidelinesinpractice.co.uk/public-health/the-public-health-laboratory-service-primary-care-initiative/300575.article>

<https://www.theguardian.com/world/2020/apr/06/why-the-uk-lacks-an-adequate-testing-system>

<https://www.lighthouselabs.org.uk/>

中国

中国疾病予防管理センター (中国語: 中国疾病预防控制中心、英語: Chinese Center for Disease Control and Prevention) は、疾病の予防と管理、および公衆衛生を専門とする政府機関である。2002 年に創設され、中国国家衛生健康委員会の管轄下にあり、公衆衛生に関する専門的ガイダンスと支援を実施している。同センター本部は北京市に位置しているが、山西省疾病管理予防セン

ターや武漢市疾病管理予防センターなど省・市レベルの地方参加部局もある。2016年時点で、専門職は1,876名となり職員全体の9割を占め、管理職が133名、事務担当職員が111名所属している。

中国疾病予防管理センターのミッションは、疾病、傷害、障害の予防と管理を通じた、「安全で衛生的な環境の構築」、「社会の安定」、「国家の安全と人々の健康の促進」である。同センターは、疾病の予防と管理に関する戦略と対策についての研究のみならず、食の安全、労働安全衛生、健康関連製品の安全、放射線医学、環境医学、環境衛生、高齢者福祉、女性と子供の健康、喫煙対策等の公衆衛生サービスを管理している。

直属のセンター・研究所として、国立女性と子供保健センター、国立農村地域水質改善技術指導センター、国立放射線防護・原子力安全医学研究所、国立労働衛生・毒物管理研究所、国立環境衛生・関連製品安全研究所、国立栄養・健康学研究所、国立慢性非疾患予防管理センター、国立AIDS/STD予防管理センター、国立寄生虫感染症予防管理研究所、国立ウィルス性疾患予防管理研究所、国立感染症予防管理研究所、11機関設置されている。また、独立法人機関として、感染症対策室、たばこ管理事務所、国立12320健康ホットライン管理センター、疫学事務局、公衆衛生緊急センター、国立結核予防管理センター、慢性疾患・高齢福祉管理局、公共衛生局、国立予防接種プログラムセンター、国立公衆衛生監視情報センター、政策研究・医療コミュニケーションセンター、グローバル公衆衛生センターが設置されている。

関連 URL :

中国疫病予防管理センターあるいは中国疾病対策予防センター <http://www.chinacdc.cn/en/>

付録A. ワークショップ 議事次第

分科会1：中長期視点で推進すべき医科学・生命科学研究

開催概要

日時：7月11日（土）：13時～18時

場所：AP市ヶ谷8F会議室（JR市ヶ谷駅前） WEB参加も併用

オーガナイザー：永井良三（JST-CRDS／自治医科大学）、谷口維紹（JST-CRDS／東京大学）

プログラム

1. 開会挨拶：COVID-19を巡る科学と医療と社会のあり方 永井良三（CRDS）（10分）13:00-
2. 開催趣旨説明：立川愛（CRDS／国立感染症研究所 室長）（10分）
3. ショート講演：（12分／人）

感染症・ウイルス研究と政策の歴史 岩本愛吉（AMED研究開発統括推進室 室長）

薬剤開発の展望とアカデミアへの期待

佐藤彰彦（塩野義製薬（株） 主席研究員／北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）

ウイルス研究とアカデミアでのワクチン開発 河岡義裕（東京大学医科学研究所 教授）

4. 話題提供：（12分／人）14:00-

- ① 微生物理解の深化、制御法の探索

松山州徳（国立感染症研究所ウイルス第三部 室長）：SARS-CoV-2のウイルス学

渡士幸一（国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官）：ウイルス学からの創薬

津本浩平（東京大学工学系研究科 教授）：構造からの創薬

休憩

- ② 正常と感染における宿主生体ネットワーク作動メカニズム 14:50-

熊ノ郷淳（大阪大学大学院医学研究科 教授）：感染免疫病態

山本一彦（理研生命医科学研究センター センター長）：ヒトの免疫研究

井元清哉（東京大学医科学研究所 教授）：オミクスデータによる疾患の分子基盤解明

本田賢也（慶応義塾大学医学部 教授／理研）：ウイルス感染と腸内細菌

山下和男（KOTAIバイオテクノロジー（株） 代表取締役）：バイオインフォマティクス活用

中川草（東海大学医学部 講師）：ゲノム情報からみたウイルス学

- ③ 次世代の検査・診断技術

坂田利弥（東京大学大学院工学系研究科 准教授）：バイオセンシング

夏目徹（産総研生命工学領域 研究センター長）：創薬・検査とロボティクス

休憩

5. 総合討論（進行：立川愛） 17:00-

- 論点に沿った討論

- コメンテーターからの総評（各5分）

6. 閉会挨拶 谷口維紹（CRDS）

■コメンテーター・オブザーバー

清野 宏（東京大学医科学研究所 特任教授） WEB参加

小柳 義夫（京都大学ウイルス再生・医科学研究所 教授）

分科会 2：公衆衛生学、疫学、医療経済学、保健医療政策学など保健・医療と社会・情報科学の 連携・融合研究

開催概要

日時：7月25日（土）10時30分～17時

場所：AP市ヶ谷6F会議室（次頁参照） WEB会議を併用

オーガナイザー：永井良三（JST-CRDS／自治医科大学）、谷口維紹（JST-CRDS／東京大学）

プログラム

開会挨拶：COVID-19を巡る科学と医療と社会のあり方 永井良三（CRDS）10:30-

開催趣旨説明：立川愛（CRDS／国立感染症研究所）

ショート講演：感染症行政の歴史 岩本愛吉（AMED研究開発統括推進室 室長）

話題提供（12分／人）

第一部 今回の新型コロナ流行での経験を中心に現場の課題と分析 11:00-12:30

① 国の感染症危機管理体制と緊急時における医療資源の確保、救急医療

阿南英明（藤沢市民病院 副院長）

藤谷茂樹（聖マリアンナ医大救急医学 副院長）：臨床現場 WEB参加

② 感染症危機対応時における検査体制と実施疫学

白井千香（大阪府枚方市保健所 所長）：保健所 WEB参加

調恒明（山口県環境保健センター 所長）：地方衛生研究所 WEB参加

宮崎義継（国立感染症研究所真菌部 部長）：感染研

小見和也（SRL みらか研究所 所長）：検査会社

③ 海外事例：米国CDCにおけるアウトブレイクレスポンス事例 ～ランチョンミーティング～

鈴木忠樹（国立感染症研究所感染病理部 部長）

第二部 研究としての課題、今後の方向性 13:00-15:30

④ 疫学研究、クライシスマネジメントとプリペアドネス研究

中澤港（神戸大学 大学院保健学研究科 教授）：国際保健・公衆衛生学 WEB参加（発表後退出）

水本憲治（京都大学 大学院総合生存学館 助教）：感染症疫学

齋藤智也（国立保健医療科学院 健康危機管理研究部 部長）：公衆衛生危機管理学 WEB参加

牧原出（東京大学 先端科学技術研究センター 教授）：政治行政システム学 WEB参加

⑤ 情報と社会研究

出口弘（東京工業大学 大学院総合理工学研究科 教授）：社会システム科学 WEB参加

松村泰志（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）：医療情報学 WEB参加

柳沼克志（シーオス（株） 取締役）：医療情報デジタル化のボトルネック（企業視点から）

総合討論（進行：立川愛） 15:30-17:00

● 総評（10分／人）：

● 野尻孝子（和歌山県福祉保健部 技監）：和歌山県の取組事例 WEB参加（午後参加、16時まで）

● 宮地勇人（東海大学 医学部 教授）：医師会PCR検査実態調査

- 秋葉澄伯（鹿児島大学 名誉教授）：学術会議の取組 WEB 参加
- 美代賢吾（国立国際医療研究センター 医療情報基盤センター長）：メディカルロジスティクス
- 論点に沿った討論

閉会挨拶 谷口維紹（CRDS）

■作成メンバー■

(監修)

永井 良三 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

谷口 維紹 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

(アドバイザー)

岩本 愛吉 (AMED 研究開発統括推進室)

(企画・編集)

島津 博基 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

立川 愛 (国立感染症研究所／CRDS 特任フェロー)

1 提言の内容、2 ワークショップからの示唆

立川 愛 (国立感染症研究所／CRDS 特任フェロー)

3 ワークショップ報告

小泉 聡司 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

島津 博基 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

辻 真博 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

中村 輝郎 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

宮菌 侑也 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

山原 恵子 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

4 主要国研究等体制

石井 加代子 (海外動向ユニット)

澤田 朋子 (海外動向ユニット)

島津 博基 (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

張 智程 (海外動向ユニット)

長谷川貴之 (海外動向ユニット)

八木岡しおり (海外動向ユニット)

山村 将博 (海外動向ユニット)

吉田 裕美 (海外動向ユニット)

※お問い合わせは下記までお願いいたします。

CRDS-FY2020-RR-05

感染症に強い国づくりに向けた感染症研究 プラットフォームの構築に関する提言

令和 2 年 10 月 October 2020 初版発行

令和 2 年 11 月 November 2020 第 2 版発行

ISBN 978-4-88890-696-8

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

電 話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

©2020 JST/CRDS

許可無く複写／複製をすることを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC

CT CTCGCC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTCGCC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT

GA C CTAAC T CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

ISBN 978-4-88890-696-8

