

—海外で活躍する獣医師 (Ⅷ)—

ワンヘルスと感染症

—高度安全実験施設 (Animal Biosafety Level 4 : ABSL-4) での
獣医師としての役割—

奥村 敦[†] (米国衛生研究所/米国アレルギー感染症研究所/
ロッキーマウンテン研究所)



はじめに

近年、新型コロナウイルス感染症、サル痘、インフルエンザの流行により、各国で感染症に対する治療法やワクチンに関する研究が多く行われている。感染症研究における動物実験は、他の一般的な動物実験と同様に研究者個々に研鑽した技術が求められるだけでなく、施設面、安全性の面で求められる要求が高い。特にヒトあるいは動物に重篤な病気を起こす治療法の存在しない病原体の研究には、高いバイオセーフティレベル (Biosafety level-4 : BSL-4) の施設が要求され、動物実験を実施するには高いレベルの動物実験バイオセーフティレベル (Animal Biosafety Level : ABSL) が求められる。感染症の研究は、病原体の病原性、感染動物 (ヒトを含む) の病態、そしてワクチン、治療法の開発がある。ワクチン、治療薬の効能を評価する上で適切な動物モデルの確立は欠かせない。

2014年の西アフリカでのエボラ出血熱、2020年の新型コロナウイルス、2023年のサル痘の流行と交通手段の発達とともに感染症は世界規模での流行が見られるようになり、それと共に迅速な対応が必要とされる。2024年には高病原性鳥インフルエンザのウシへの感染とネコへの感染が報告され、日本国内では重症熱性血小板減少症候群 (Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome : SFTS) が年々増加傾向にある。このような今までは起こらなかった感染症が出現し、獣医師であるわれわれも注意が必要である。

私は米国中西部モンタナ州ハミルトンにある米国衛生研究所/米国アレルギー感染症研究所の一つである、Rocky Mountain Laboratories (RML) にある、Ani-

mal Biosafety Level 4 (ABSL-4) 施設で Research Veterinarian (研究職獣医師) として勤務している。私自身の研究テーマは、フィロウイルス感染のモデル動物開発、宿主感受性とウイルス病原性の解析、抗ウイルス薬の開発を行っている。それ以外にも、ハンタウイルス肺症候群 (HPS) の病態解明と治療法の研究を画像解析を使って行っている。一方、獣医師としての知識と技術を活かし、他の研究者の研究の動物実験のサポートや診断を行っている。ここでは、ABSL-4 での獣医師の役割について紹介したい。

1 感染症に対する獣医師の役割

近年、多くの感染症が報告され、その多くは人獣共通感染症 (動物由来感染症) であり、重症熱性血小板減少症候群、A型インフルエンザ・サルモネラ症感染症など感染症の約60%が人獣共通感染症といわれている。ワンヘルスではヒト、動物、環境の健全性の必要性が求められる。私たち獣医師は動物の治療と共に動物の健康を維持するという役割も果たしている。マンハッタン原則では、人と動物の共通感染症の予防や探知、治療などの対策に協力すると提言されていて、獣医師の役割は、動物の健康維持と治療、食品の安全性の維持、医学や獣医学に貢献する生物医学研究のための実験動物の健康の維持など多岐にわたる。中でも感染症にかかわる獣医師は、公衆衛生獣医師、臨床獣医師の他、実験動物を用いた研究をサポートする私たち実験動物獣医師がいる。近年、再興感染症の認識と新規治療法の開発という課題により、研究及び診断の取組みのための実験動物コロニーと施設の管理と維持に、かつてないほど重点が置かれるようになったことから実験動物獣医師の必要性がいわれている。国際協力と感染症の監視や情報収集を行うリファレンスセンターの必要性が高まっており、その多くは人

[†] 連絡責任者：奥村 敦 (米国衛生研究所/米国アレルギー感染症研究所/ロッキーマウンテン研究所)

903 South 4th Street Hamilton MT 59840 U.S.A. ☎ +1(406)375-9652 E-mail : atsushi.okumura@nih.gov

獣共通感染症に重点を置いている。人獣共通感染症のほとんどは、現地の監視体制や診断・対応能力が不足している地域で発生しているため、国際協力センターやリファレンスセンターの役割は拡大する可能性が高く、より多くの経験豊富な獣医スタッフの育成が必要とされている。

実験動物医学は基礎的な生物医学研究により、動物と人間の両方に利益をもたらす解決策を生み出す。動物は、人間医学から採用された多くの治療法の進歩から恩恵を受けている。逆に、獣医学の臨床試験は、人間に使用する有望な治療法に関する情報を提供することができる。このことから、感染症研究に必要な実験動物獣医師もまた必要な存在である。しかしながら、米国の獣医学教育は臨床重視の傾向があり、公衆衛生や実験動物関連の授業は単位獲得のための選択になっていることが多く、米国でも研究に従事する獣医師、公衆衛生獣医師の不足は問題となっている。

2 モンタナ州での生活について

ハミルトンは米国中西部に位置するモンタナ州の中の小さな田舎町で、シアトルから飛行機で約1時間ほど(車で10時間ほど)東に行ったところにある街から、車でまた1時間程走ったところであり、周りを山に囲まれ多くの自然がある人口約5,000人の小さな町である。診療所はあるが病院がなく、小さなスーパーマーケットはあるが、病院や大きなマーケットは50マイル離れた町に行かなければならず、もちろん日本の食材を売る店や日本食レストランなどはない。

モンタナ州はビッグスカイ・カントリーと呼ばれているだけあって広い空と自然はとても豊富で、氷河で有名なグレイシャー国立公園や間欠泉で有名なイエローストーン国立公園も近く、多くの自然が周りにあり、鹿やヘラジカが庭先に来る。夏はハイキングや登山、キャンプ、冬はスキーとリクリエーションは充実した生活が送れる。日本へはもちろん直行便などはなく、一度大都市の空港で乗換が必要で、早くても20時間はかかる。私事ではあるが、仕事の関係で家族がペンシルベニア州フィラデルフィアで暮らしているので、15年間の単身赴任生活をしていて、フィラデルフィアとハミルトンを往復する生活だが、フィラデルフィアは人口160万人の全米6位の都市で公共交通機関も発達していて、近所に大きなスーパーや有名日本人シェフのレストランもあり大きな違いを感じる。フィラデルフィアは生活には便利だが、全てが早く進み急いでいる感じがするが、ハミルトンは全てがゆっくりなスローライフが送れて気に入っている。



図1 ロッキーマウンテン研究所

3 ロッキーマウンテン研究所について

Rocky Mountain Laboratories (RML) は、モンタナ州ハミルトンにある NIH 傘下の研究機関である。研究所の歴史は古く、1902年創立でロッキー山紅班熱の病原菌、リケッチアの発見、ライム病の病原菌、ボレリアの発見などをした歴史ある米国では有名な研究所である。現在ではダニ媒介性感染症以外にも各種ウイルス、細菌、プリオン感染症の研究が行われている。2007年にBSL-4施設が完成し、出血熱ウイルスなどの日本の感染症法の第一種病原体の病原体を扱った実験を行っている米国に数少ないBSL-4を持った研究所の一つであり、BSL-3及び動物実験を行うABSL3/4の実験室もある。2020年2月に最初にSARS-CoV-2の電子顕微鏡画像を報告した施設としても知られる。キャンパス内は、創設当時のレンガ造りの古い建物から、2024年に完成したABSL-3を持った最新鋭の機器をそろえた動物実験棟もある。それぞれの建物の詳細についてはセキュリティの関係で記載できないが、BSL-4とABSL-4が入る建物には、BSL-2施設、BSL-3施設、オフィスがある。キャンパス内には、最新の共焦点レーザー走査型顕微鏡から透過型電子顕微鏡(TEM)と走査型電子顕微鏡(SEM)があり研究するには十分な施設である(図1)。

4 ABSL-4について

高度安全実験施設(BSL-4)は、特定の病原体の感染実験のための高いセキュリティ対策が施された実験施設である。BSL-4での作業従事者は厳格な犯罪歴、渡航歴、経済状況から交通違反歴や健康状態、交友関係に至るまでの詳細な身元調査(バックグラウンド調査)が必要とされる。身元調査は多くの書類の作成から始まり、書類承認後、健康診断、精神診断、人物調査等の審査プロセスがある。新型コロナ前は政府担当者との対面での面接があり、コロナ後はZoomなどでの面接に変わったが、政府担当者との面接がある。面接では、提出した書類に基づいた質問がされる。これらの身元調査に合格して

初めてBSL-4実験室に入るための初期訓練の受講資格が得られる。因みにこの身辺調査は5年おきに行われ、厳しい国家安全対策がなされている。

初期訓練では、模擬BSL-4実験室にて防護スーツの性能検査、着脱手順、装着時の基本的実験操作手順、実験室内での異常を示す警報（アラート）の種類とその対応を習得する。初期訓練修了後BSL-4実験室内で実施する作業の基礎訓練を指導者とマンツーマン形式で受講する。初期訓練と基礎訓練は、指導者間での訓練項目に差が生じないように決められた指導者が担当することになっている。これらの訓練を修了後、最終的に十分に経験を積んだ経験者とのマンツーマン形式で、一定回数（100時間40エントリー）の病原体を使った実践的な習熟訓練を行う。習熟訓練後にBSL-4で病原体を扱えるかの習熟度を見る実地試験に合格することで初めて単独でのBSL-4実験室での病原体取り扱いが可能になる。個人の習熟度にもよるが、単独で実験が可能になるまで通常1年以上を要する。動物を扱う場合、動物の取り扱い、麻酔法、注射や解剖などで刃物を扱う際の取り扱いの訓練もあり、これらはまず、病原体を扱わない条件下で行われ、その後スーツを装着した状態で訓練を行い、その後、病原体を扱った実験に参加して手技や安全面のトレーニングを指導者からマンツーマンで指導され、初めてAnimal Biosafety Level-4（ABSL-4）での感染実験が許可される。通常、動物を用いた感染実験を行えるまでに、最速でも初期訓練から1年半はかかる。それ以外にも、病原体は取り扱わない条件下で急病時の対応、火災や災害時の対応、針刺しや動物からの咬傷の際の対応などの訓練が必須とされ、これらの訓練は年に一度の受講が必須とされている。また、特定病原体（Select Agent）を扱う際は、FBIの身辺調査もあり、病原体の取り扱いや管理に関するトレーニングと試験があり、毎年受講が必須である。これらのトレーニングを修了し実験を行っている者でも、BSL-4実験室での作業を3カ月以上中断した場合、基礎的な項目の再トレーニングが必要である。われわれ研究所ではこのように厳格な規定を設けることで、病原体を取り扱う者の安全面などの水準を保持している。2025年1月現在日本で実際に稼働しているBSL-4は国立感染症研究所武蔵村山支所だけで、長崎大学でも高度安全感染症センターが完成してBSL3/4の施設としての運営を目指して準備中である。著者はこちらにも動物実験の指導やバイオセーフティの助言を行っている。

実験室への入室の手順は、まず着ている衣服を脱いでアクセサリなども全て外し、つなぎタイプのPPE個人防護服に着替える。その後ニトリル手袋を2重に装着して、陽圧防護スーツを着用する。実験後は消毒液のケミカルシャワーを浴び、防護スーツを脱いだ後、個人の

シャワーを浴び実験室から出る。感染予防のPPEの着用は厳しく言われ、動物を扱う際は、ABSL-2でも厳しく指導されている。

5 BSL-4/ABSL-4の必要性

近年、エボラウイルス、ラッサウイルス等の致死率の高いウイルスによる新興感染症の発生が報告され、結核、梅毒、麻疹、インフルエンザなど従来の感染症の流行も報告されている。また飛行機での移動が容易になり、未知の感染症が瞬間に世界中に広がることをわれわれは新型コロナウイルスで経験した。今後、日本への海外からの渡航者の増加、世界規模の気候変動により未知のウイルスの出現の可能性もあり、その場合に備えてBSL-4施設の必要性について述べたい。

世界のBSL-4施設に目を向けると、すでに世界の多くの国においてBSL-4施設が整備されており、その主な目的は、危険な病原体に対する感染症対策と基礎研究の推進である。現在BSL-4施設が整備され病原体の診断・研究を実施ないし計画している国は、アメリカ合衆国、カナダ、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、スウェーデン、オーストラリア、ロシア、南アフリカの他、インド、中国、韓国等、アジアの国々を含む少なくとも約24カ国で、すでに30以上のBSL-4施設が整備され、BSL-4病原体による感染症の確定診断、それらの基礎研究・治療法やワクチン開発等に使用されている。一方、日本では、1981年に国立感染症研究所の村山庁舎に建設されたが、長年でBSL-4病原体を扱う施設としては稼働できず、2014年西アフリカでのエボラウイルスの流行でようやく稼働できることとなった。

わが国の研究者は、BSL-4病原体の治療並びに予防のための基礎研究において、エボラウイルスの抗体の有用性、電子顕微鏡による形態学的解析、エボラウイルス、ニバウイルスのリバースジェネティックス法の開発等を行っている。しかし、これらの研究は全て海外のBSL-4施設に依存して行われたものである。また、BSL-4病原体研究の特殊性と国家の安全保障の観点から海外機関からの協力は限定的であり、今後の国際情勢により今後も今まで通り続けられるとは限らない。

現在の日本のBSL-4を用いた研究の現状は、研究者のBSL-4実験の経験が絶対的に限定されることにより、次世代を担う人材の育成が困難なことである。BSL-4での研究体験の不足は、施設の運営上の問題点を含め緊急時に必要な技能を発揮できないと考えられる。そして、BSL-4での研究の遅れは、世界への研究面での貢献への遅れを指し、日本への信頼性の大きな損失となる。人材育成には長期にわたる実地訓練が必要であり、何かことが起こったときに急に始めるのではなく、平常時から常に行って準備しておくことが必要である。このように、

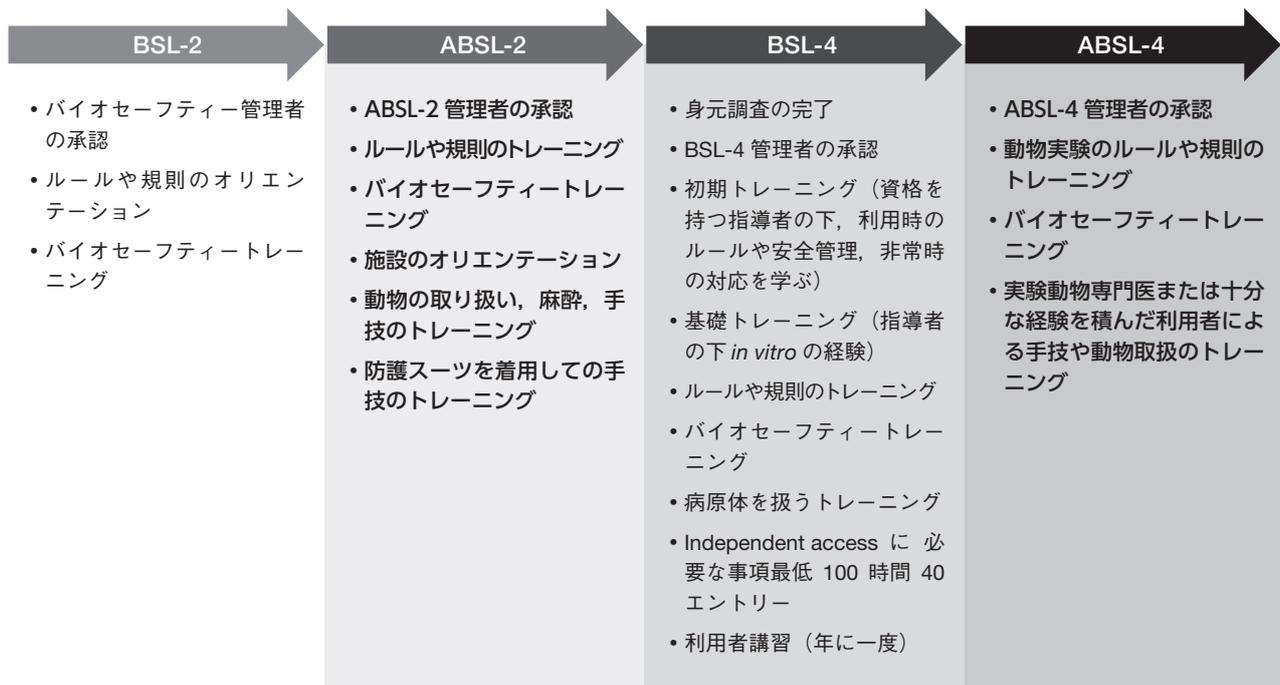


図2 ABSL-4 を利用するのに必要な教育訓練

各ステップを修了して次のステップへ進める。これ以外にも年に一度、受講が必須の緊急事態の対応や病原体の取り扱いのトレーニングがありレベルを維持している。

BSL-4 病原体感染症の診断能力、基礎研究能力、人材育成の基盤形成は、喫緊の課題であり、感染症危機管理の観点からも最も重要なものの一つと考えられる。現在長崎大学高度感染症研究センターでも、未知のウイルスが出現やエボラウイルスなどの患者の発生に備え、治療法やワクチン開発を目指し BSL-4/ABSL-4 施設が完成し稼働に向けての動きが進んでいる。著者も長崎大学の BSL-4/ABSL-4 の稼働に向けてバイオセーフティや動物実験のアドバイスをを行っている。BSL-4 利用者の人材育成は今後の日本での感染症研究の上で必要である。

6 ABSL-4 での動物実験

米国の多くの ABSL-4 施設では最初から動物実験を行うことは許可されていない。多くの施設では、BSL-2, ABSL-2, BSL-4, ABSL-4 という順番にトレーニングを受けて実験を行う資格を得る。大まかな流れを図2に示した。まず BSL-2 研究室でのルールや薬品の取り扱いなどについて指導者から習得する。同時に、動物実験を行うのに際し必要なルールや必要な事項のトレーニングを施設獣医師から受ける。それと同時に、先に記述した、BSL-4 の使用に際して必要な手続きを始める。BSL-2 トレーニングの後、動物を用い、それぞれの ABSL ごとに手技の免状 (certificate) を取得していく。原則として許可された動物・手技の免状を得ないと、実際の実験でその動物を用いて処置を行ってはならない。実験動物の専門医資格を持つ獣医師が、吸入麻酔器の使

い方、採血法、針などの鋭利な器具の使い方、バイオセーフティ上の消毒法などをマンツーマンで指導を受ける。問題なく手技が実現できるとその手技についての免状が与えられる。BSL-2 のトレーニングの後、ABSL-2 で実際に ABSL-4 で行う動物実験の手技等のトレーニングを受け ABSL-2 施設で受け、その後、初めて ABSL-4 でのトレーニングが受けられる。ABSL-4 でのトレーニングははじめ、ABSL-2 の施設でスーツを着用して、病原体を使わないで手技のトレーニングを実験動物専門医から受け免状を受ける。その後初めて ABSL-4 でのトレーニングが可能になる。ABSL-4 でも病原体を使わないで実際の手技のトレーニングを受け、免状をもらって初めて実験が可能になる。トレーニングの内容は、心採血時の動物胸部の保定はピンセットで行い、マウスの腹腔内接種でも動物を持たず、静置させて接種するなど細やかな手技が求められ、咬傷事故予防のため直接覚醒している動物を触らないなどのハンドリングが必要である。他にも、麻酔方法、安楽死の方法、気管支チューブの入れ方、各ルートでの接種方法のトレーニングを受け免状をもらった方法のみの手技の実験が可能になる。

日米の大きな違いに動物愛護の考え方がある。動物実験に際し実験計画書の動物実験委員会への提出が認可が義務であり、計画書が許可されていないと、動物の購入もできない。特に実験に際しての苦痛への配慮は厳しく、輸送後ある一定期間を経ないと実験は始められない。また、処置後は毎日1回、発症後は毎日2回の動物

の状況の確認が必要であり、苦痛に対しての対処を厳しく求められる。一定以上の体重の減少、神経症状やその他重篤な症状が出た場合などエンドポイントの設定が厳しい。また動物実験の計画書通りに行われているのかの審査するプログラムも存在する。

7 ABSL-4 での獣医師の役割

私は、Rocky Mountain Laboratories (RML) の ABSL-4 で動物を用いた感染実験を行っている。防護スーツを身にまとい、手袋を2重にもはめて実験を行っている。防護スーツは陽圧になっていて、絶えず空気が送られている。そのため、他の実験室でする作業の倍の時間を必要とする。また、扱う病原体は治療法も確立されていない高病原性のことが多いので、緊張を強いられる。動物を用いた ABSL-4 での実験は、バイオセーフティの面から多くの制約や取り決めがあり、高度かつ正確な実験技術を必要とされ、特に刃物や注射針を扱うときは細心の注意が必要である。連続の緊張を強いられるため、安全面から BSL-4 実験室内に滞在できるのは、最長5時間と決められている。また、扱う病原体が指定病原体の場合、厳重なサンプル管理がなされており、全てチューブにロットがつけられ、病原体の種類、何時、誰がどの動物から採取したのか、冷凍庫内の正確な位置とサンプル数の詳細な記録が要求される。

RML では、主に、マウス、ハムスター、モルモット等の齧歯類からカニクイザル、アカゲザル、アフリカミドリザル、ブタオザル、マーモセットなどの霊長類からフェレット、ブタ、小型の反芻獣まで種々の動物を用いて、種々のウイルスの感染実験が行われている。BSL-4 で現在扱っているウイルスは、主に、フィロウイルス科(エボラウイルス、マールブルグウイルス)、アレナウイルス科(ラッサウイルス、フニンウイルス)、コロナウイルス科(SARS-CoV2, MRAS)、ブニヤウイルス科(ハンタウイルス、アンデスウイルス、クリミヤコンゴウイルス)などである。国立の研究所ということから、新しく未知のウイルスが出現した場合や2025年1月現在流行している、鳥インフルエンザの家畜への感染などが発生した場合、通常の研究をストップしてそちらの病態解明やワクチン開発が優先される。

私が所属する部署(Laboratory of Virology)は、主にウイルスに対する動物モデルの開発と病態解明、ワクチンや治療法の開発を行っており、新しく未知のウイルスが出現した場合、まずヒトや動物のサンプルからウイルスの分離から始まり、その後種々の実験動物に感染させ、動物モデルを確立する。日常の動物管理は実験動物

専門医と動物施設の技術員が行う。私の仕事は、以前の臨床経験から、他の研究者の動物の感染実験での臨床診断を行っている。齧歯類など小型の実験動物を使った実験の際には、実験者に獣医学的に指導をしたり、一緒にサンプルを採取したりすることである。例えば、マウスの実験の際には、マウスの麻酔をかけ心採血を行い、その後解剖をして臓器のサンプルを採取する。霊長類や小さな反芻獣などは、実験動物専門医が参加するので一緒に検査をすることと、毎日の状況確認を行うことである。また、画像診断が必要な際は、撮影を行い、その後診断レポートを書いて実験者に報告すること、また血液検査では、検査結果から診断レポートを書いて実験者に報告することである。血液検査や画像診断を行い、実験中の動物の病態を把握し研究担当者に状況を報告して、データの解析を行うことで、現在の病態を正確に把握することで、病原性や病態発生のメカニズムを解明しワクチン開発や治療法の開発に貢献している。

8 ワンヘルスでの獣医師の役割

アメリカ獣医師会(American Veterinary Medical Association)はワンヘルスでの獣医師の役割は、臨床ケア、疾病調査、疾病予防、環境管理、公衆教育、研究、食品の安全性、医薬品の評価、インフラ、疾病の監視とある。その中でわれわれは、疾病の監視・調査・予防を行っている。アフリカの数カ国に拠点を設け、その国と共同でヒトや野生動物のサンプルを採取して、感染症の流行や宿主となる動物の探索を行っている。具体的には、ラッサ熱の流行国でラッサ熱ウイルスを有するマストミス(Mastomys natalensis)を捕獲し抗体保有率を調べるとともに、その地域でヒトから血清サンプルを採取して抗体保有率を調べることで、ウイルスの感染情報を調べる。

ラッサ熱以外にも、クリミヤコンゴ出血熱も同様に流行国で調査をしている。

人獣共通感染症の多くは、野生動物で流行したものがスピルオーバーすることでヒトに感染することが多い。このことから、流行地での野生動物の調査は流行を予測する上でも重要である。

近年、海外で専門医に挑戦する日本人獣医師はよく目にするようになったが、私のような実験動物の獣医師はまだ少ない。本稿を通じて、海外での研究生活や獣医師としての役割を知り、少しでも興味を持っていただけたら幸いである。不明な点や興味があれば当方まで遠慮なく連絡いただきたい。