

1. BSL-4 施設稼働により拓かれるわが国のウイルス研究の新局面

安田 二郎

長崎大学高度感染症研究センター

エボラウイルス病, マールブルグ病, ラッサ熱, クリミア・コンゴ出血熱, 南米出血熱は極めて致死性が高いウイルス性出血熱であり, わが国で一类感染症に指定されている。これらの感染症に対する効果的なワクチンや治療薬は現在も尚数えるほどしか存在せず, その効果も限定的である。これらの感染症の原因ウイルスはBSL-4に分類されており, ワクチンや治療薬等の開発や病態解析等に必須である感染実験を行うにはBSL-4施設が必要である。しかしながら, わが国には, これまで平時からBSL-4病原体を用いた実験を行うことができるBSL-4施設は整備されておらず, 研究開発を進める上で大きな障壁となっていた。このような状況を打開すべく, 長崎大学医学部キャンパスに2021年7月末BSL-4施設が竣工した。今後, 厚生労働大臣によるBSL-4施設の指定を受け, 特定一種病原体等を搬入した後, 全国の研究者が平時から基礎・応用研究に利用することができるわが国初のBSL-4施設として, いよいよ本格稼働することになる。本稿では, 施設設置の経緯と施設の概要, そして今後への期待を記す。

BSL-4 施設の必要性

人類が感染症を克服するには, 感染症の流行状況を的確に把握するとともに, 病原体の特性・感染病態などを解明し, ワクチンや予防・治療法を確立しなければならない。そのためには, 病原体を分離し, 実験室で様々な解析を行う必要がある。これまでに分離された全ての病原体は, 病原性, 感染力, ワクチンや治療法の有無などによりBSL-1からBSL-4の何れかに分類されており, それらの病原体を取り扱う際には, そのリスクレベルに応じて適切な安全対策のとられたBSL-1~4 (P1~4) の実験室を使用しなければならない (図1)。

アフリカで度々アウトブレイクが発生するエボラウイルス病, 毎年西アフリカで多数の感染者及び死者が報告され

るラッサ熱, そして, アフリカ, ヨーロッパ, アジアで多数の患者が報告されているクリミア・コンゴ出血熱など致死性の高い感染症であるウイルス性出血熱は効果的なワクチンや治療薬の開発が遅れており, 現在も尚, 人類にとって健康そして生命を脅かす深刻な脅威である。ウイルス性出血熱の多くは新興感染症であり, 原因ウイルスの多くはBSL-4に分類されている。わが国の感染症法 (正式名称: 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) で一类感染症に指定されている7つの感染症の病原体のうちペスト菌以外はすべてBSL-4であり, 天然痘 (痘瘡) ウイルスを除きすべてウイルス性出血熱の病原体である。今世紀に入ってからウイルス性出血熱を引き起こす病原体としてチャパレウイルスやルジョウイルスなどが同定されており, 新たにBSL-4に分類されている。

最もリスクレベルの高いBSL-4の病原体を用いた感染実験等を行う際には, BSL-4実験室の使用が必須であるが, 残念ながら, わが国には大学等の研究者が平時からBSL-4病原体を用いた実験を行うことができるBSL-4施設はない。そのため, わが国の研究者がエボラウイルスやラッサウイルス等BSL-4の病原体について研究する際には, 感染性のウイルスを使用しない代替系を用いるか, 海外のBSL-4施設を利用するしかない。しかしながら, 代替系を用いた解析には限界があり, 実際の感染系を反映している

連絡先

〒852-8523

長崎県長崎市坂本1-12-4

長崎大学高度感染症研究センター

TEL: 095-819-7848

FAX: 095-819-7848

E-mail: j-yasuda@nagasaki-u.ac.jp

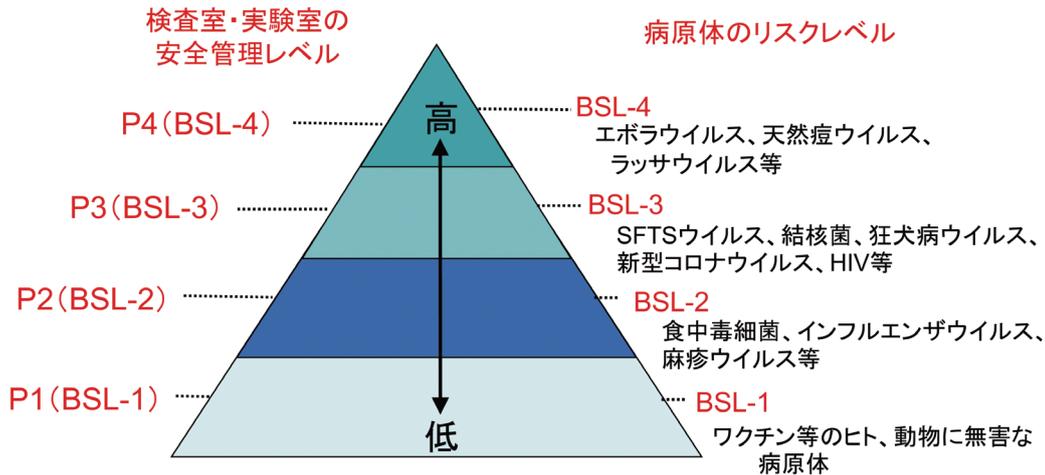


図1 病原体を安全に扱う基準

WHO が制定した実験室生物安全指針に基づき、各国で病原体の危険性に応じて4段階のリスクグループが定められている。BSLは Biosafety Level (生物学的安全性レベル) の略、Pは Physical containment (物理的封じ込め) の略

かの最終確認は感染性のウイルスを用いる他はなく、また、海外のBSL-4施設の利用に関しては、2001年の9.11同時多発テロ以降、海外研究者の受け入れが格段に厳しくなっている。使用が許可される場合であっても、使用時期、使用期間、実験内容に関して制約を受けることも少なくなく、思い通りに研究を進められないのが現状である。

BSL-4施設の必要性については、研究開発のための実験施設としての側面だけでなく、輸入感染症対策等においても診断、治療等に重要な役割を果たす。国内でBSL-4病原体による重篤な感染症の発生が疑われた際には、患者検体からのウイルス分離などによる確定診断や分離したウイルス株の性状解析がその後の対策や患者の治療に非常に重要である。実際に、欧米諸国ではBSL-4病原体による感染症の輸入症例がこれまで多数報告されており、こうした輸入感染症への対応、そしてアフリカ、南米など現地で発生する重篤な感染症への対応にも貢献している。

このように、BSL-4施設の必要性は全世界で認識されており、現時点で、世界には欧米諸国を中心に、既に24か国・地域に59カ所以上のBSL-4施設が設置されている(図2)。

長崎大学 BSL-4 施設設置の経緯

わが国では、1981年国立感染症研究所(以下、感染研)村山庁舎(東京都武蔵村山市)にBSL-4施設が設置され、1984年には理化学研究所(以下、理研)バイオリソースセンター(茨城県つくば市)に遺伝子組換え実験を対象としたBSL-4施設が設置された。しかし、何れの施設も地域住民の同意が得られず、理研の施設は今日に至るまでBSL-4施設として稼働しておらず、感染研の施設も長い年

月BSL-4施設としての使用がなされない状態が続いていた。2013年末から2016年にかけて西アフリカで大規模なエボラウイルス病のアウトブレイクが発生し、わが国においても流行地からの帰国者で感染疑い例が報告されたのを受けて、2015年に当時の厚生労働大臣と武蔵村山市長の間で合意が交わされ、感染研のBSL-4施設が、施設建設から34年経過して漸く感染症法に基づく一種病原体等を所持できるBSL-4施設として指定された。その後、2019年9月にBSL-4病原体であるエボラウイルス等の一種病原体が海外のBSL-4施設から搬入されている。しかしながら、感染研のBSL-4施設の使用は、「感染者の生命を守るために必要な診断や治療等に関する業務に特化する。」となっており、原則として平時における基礎・応用研究には使用できない。また、感染研の職員しか使用できないという制約もある。このように、わが国では現在も尚、平時からBSL-4病原体を用いた基礎・応用研究を実施することができない状況が続いている。

一方で、ウイルス研究者や感染症研究者の間では、以前から国内で平時においてBSL-4病原体を用いた研究ができるBSL-4施設の必要性が強く認識されていた。2006-2008年度には、内閣府科学技術振興調整費「高度安全実験(BSL-4)施設を必要とする新興感染症対策に関する調査研究」(研究代表者:倉根一郎感染研ウイルス第一部長(当時))が実施され、「BSL-4施設は国内に必要な施設であり、新たなBSL-4施設を用いた基盤研究が推進されるべきである。」という結論がまとめられ、2009年に総合科学技術会議基本政策推進専門調査会で報告された。私自身も前職の警察庁科学警察研究所室長時代に本課題に参加し、海外



図2 世界のBSL-4施設

24 国・地域に 59 カ所以上設置されている（長崎大学調べ）。

の複数の BSL-4 施設を訪問した。

しかし、その後も一部の研究者・機関で新たな BSL-4 施設の設置が検討されたものの、具体的な計画には進展しなかった。

このような状況の中、2010 年 5 月に長崎大学の片峰茂学長（当時）が BSL-4 施設設置の検討を開始することを学長メッセージとして公表し、長崎大学の BSL-4 施設設置活動が開始された。私は、当時、バイオセキュリティ・メディカルバイオディフェンス関連の仕事で度々お世話になっていた慶應義塾大学医学部教授の竹内勤先生から、ご自身が翌年度から所長になることが決まっていた長崎大学熱帯医学研究所（以下、熱研）に新設される BSL-4/ ウイルス性出血熱関連の研究室の教授公募にお誘い頂き、同年 12 月に熱研の新研究室である新興感染症学分野の教授に着任し、現在に至るまで BSL-4 施設設置活動に従事している。

2011 年には長崎大学からの働きかけにより、日本ウイルス学会、日本細菌学会、日本熱帯医学会、日本ワクチン学会、日本バイオセーフティ学会、日本感染症学会から文部科学大臣に BSL-4 施設設置推進に関する要望書が提出された。しかしながら、当時はまだ BSL-4 施設が危険な病原体を扱う迷惑施設としてメディア等でも認識されており、長崎大学から中央省庁に陳情・説明に伺っても中々前向きな話につながることはなかった。

大きく風向きが変わったのは西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行である。先に述べたように 2013 年末から 2016 年にかけて西アフリカで史上最大かつ最長のアウ

トブレイクが発生したエボラウイルス病は、欧米諸国でも輸入症例が報告され、わが国でも疑い例が報告された。わが国の疑い例は、幸いすべて陰性であったが、遠くアフリカ大陸で発生する致死性の感染症がわが国においても身近な脅威として広く国民に認識されることになった。また、メディアの論調も 180 度転換し、リスクの高い感染症の脅威が高まる中、わが国で BSL-4 施設が稼働していないことへの懸念が強く示されるようになった。このような流れを受けて、前述したように感染研の BSL-4 施設の指定も行われた。さらに、2014 年 3 月には、日本学術会議から「我が国のバイオセーフティレベル 4（BSL-4）施設の必要性について」という提言も出された。

この間、長崎大学も地道に施設設置推進活動を続け、2014 年 12 月には長崎大学が提出した長崎市議会への感染症研究拠点整備に関する請願、長崎県議会への要望が賛成多数で採択され、同年には、9 大学感染症研究コンソーシアム（北海道大学、東北大学、東京大学、東京医科歯科大学、慶應義塾大学、大阪大学、神戸大学、九州大学、長崎大学）において、長崎大学医学部キャンパスを BSL-4 施設設置候補地とすることが了承された。そして、翌 2015 年 6 月には、長崎県・長崎市・長崎大学による感染症研究拠点整備に関する基本協定が締結された。国においても、2016 年 2 月に関係閣僚会議で「BSL-4 施設を中核とした感染症研究拠点の形成」が重点施策として決定され、同年 11 月には長崎大学の BSL-4 施設設置計画を国策として進めること、そのために長崎大学へ必要な支援を行うなど「国の関与」が関係閣僚会議で決定された。さらに、



図3 長崎大学高度感染症研究センター実験棟 (BSL-4 施設)

鉄骨鉄筋コンクリート造，免震構造，地上5階建て，建築面積約1,300 m²，延床面積約5,200 m²，工事期間2018年12月～2021年7月。

2016年11月には，長崎県知事，長崎市長が長崎大学のBSL-4施設整備計画の事業化に協力することに合意した。2017年4月には，BSL-4施設設置プロジェクトと準備研究を推進するための組織として感染症共同研究拠点が学内に新たに組織され，私の恩師でもある北海道大学の喜田宏先生に拠点長にご就任頂き，長崎大学のBSL-4施設設置プロジェクトは新たな局面に歩を進め，9月には「長崎大学の感染症共同研究拠点の中核となる高度安全実験 (BSL-4) 施設の基本構想」を取りまとめて公表した。

西アフリカにおけるエボラウイルス病のアウトブレイク以降，日本国民の間でも広くBSL-4施設の必要性は認識されてきたが，それでも尚，必要性は認めるが自身の居住地の近くには建設してほしくないという考えも一部の地域住民の中には根強く残っている。感染症，理研のBSL-4施設と同じ轍を踏まぬよう，長崎大学はこれまでも地域への説明を丁寧に実施してきた。具体的には，医学部キャンパス周辺の住民，県内の医療・経済団体，市・県議会，報道機関等への説明会を100回以上，感染症関連の市民公開講座を約65回開催するなど，地元の理解の醸成に取り組んできた。さらに，地元自治会長，市民からの公募委員，そして地元関連団体，長崎市，長崎県の関係者等が構成員となる地域連絡協議会を2016年以降40回以上開催し，感染症研究拠点整備に関する検討状況に関して情報提供を行うとともに，地域住民の安全・安心の確保等について協議を重ねてきた。

こうした活動も評価され，2018年度には，ついに文部科学省でBSL-4施設建設費が予算化され，12月に長崎大

学医学部キャンパスでBSL-4施設工事が開始された。そして，2年7か月の工期を経て，2021年7月末にBSL-4施設が竣工した (図3)。

施設の概要

BSL-4実験室には，グローブボックス (キャビネット) 型とスーツ型がある。グローブボックス型は，クラスⅢの安全キャビネット (HEPA フィルターを通した空気を給気し，HEPA フィルターを通して全量排気するオールフレッシュ式の閉鎖式キャビネット) で，実験者はキャビネットに取り付けてあるグローブに手を入れて作業する) を一次封じ込めの基本システムとしており，感染症研や英国健康安全保障庁 (UKHSA) ポートンダウン研究所のBSL-4実験室がグローブボックス型を採用している。一方，スーツ型では，陽圧防護服を着用してクラスⅡの安全キャビネット内で病原体を取り扱う。グローブボックス型は培養器，遠心機，顕微鏡など全ての機器を安全キャビネット内に置かなければならず，拡張性や大型機器の導入が難しいなどの欠点があるが，スーツ型は実験者自身が陽圧防護服を着用して作業するため，機器等を実験室内に自由に配置できる。そのため，90年代後半以降に設置されたBSL-4施設のほとんどはスーツ型であり，長崎大学のBSL-4施設もスーツ型を採用している。

BSL-4施設の安全性は，様々な観点から決められた施設仕様と厳格な運用によって確保されている (図4)。BSL-4実験室は，人物審査及び厳格な訓練を受けて承認を受けた者のみが使用を許可される。一般的なスーツ型のBSL-4

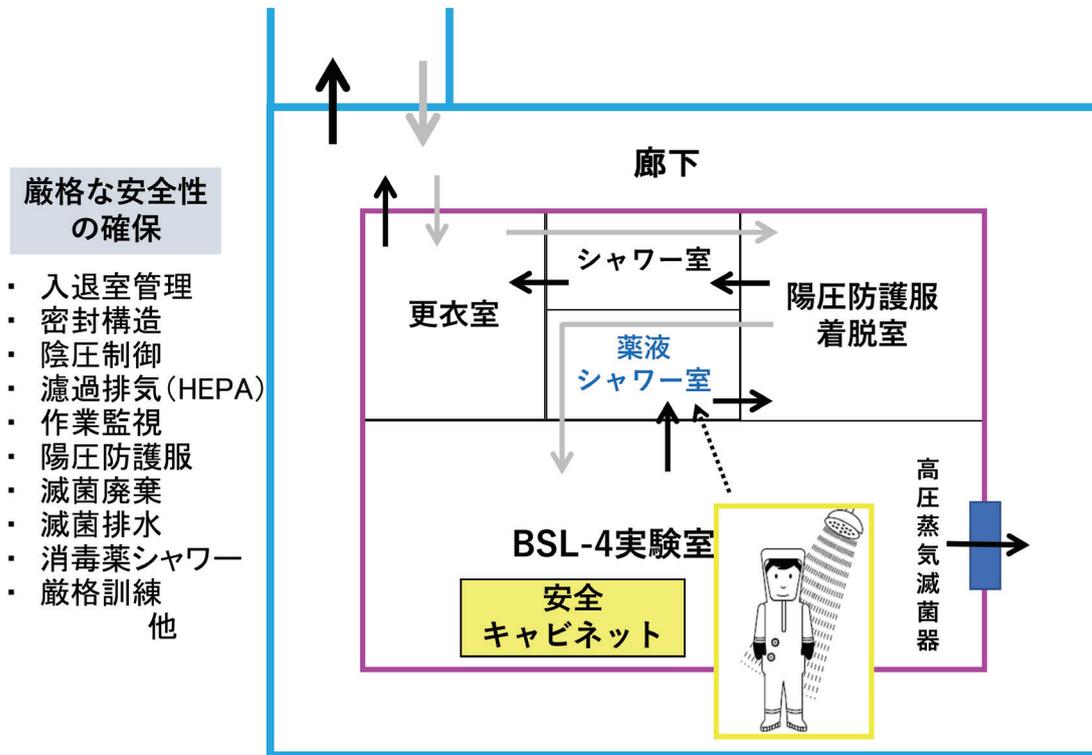


図4 BSL-4施設の安全性確保と入退室の動線

施設における実験者の入退室の動線を図4に示す。BSL-4実験室区域は、入室順路に従って室圧が低く（陰圧）になっていくよう差圧制御されており、一番奥に位置するBSL-4実験室の室圧が最も低く設定されている。そのため、実験室の空気が手前側の室に流れてこないように空気の流れは実験室区域の奥側に向かって流れるようになっている。実験者は施設に入館した後、BSL-4実験室区域に入り、更衣室で実験衣に完全更衣し、陽圧防護服着脱室で陽圧防護服を着用し、薬液シャワー室を通過して実験室に入る。退室する際には、陽圧防護服を着用したまま薬液シャワー室で消毒薬シャワーを全身に浴びる。その後、陽圧防護服着脱室で陽圧防護服を脱ぎ、実験衣も脱衣してシャワーを浴び、更衣室で入室時の衣服を着てBSL-4実験室区域を退出する。施設への入館から実験室への入退室、施設からの退出は全て多重のセキュリティにより厳重に管理される。

長崎大学のBSL-4施設には動物実験用のBSL-4実験室（ABSL-4）も整備されており、マウス、モルモットなどの小動物だけでなく、非ヒト霊長類（以下、霊長類）の感染実験にも対応している。CTスキャン、in vivoイメージング解析装置もあり、ワクチンや治療薬の前臨床試験の実施も可能な仕様になっている。また、施設内には次世代シーケンサー、FACSや各種バイオイメージング装置などの先端機器が設置されたBSL-2/3実験室及び病理実験室も整

備されており、検体を持ち出すことなく一通りの実験を施設内で完結することができる。

施設への期待

11年以上にわたる長崎大学のBSL-4施設設置活動の結果、2021年7月末にBSL-4施設が竣工し、2022年4月にはこのBSL-4施設を附属施設として有する新部局（附置研究所）である高度感染症研究センター（柳雄介センター長）が発足した。同センターは、文部科学省から共同利用共同研究拠点（新興感染症制御研究拠点）にも新規認定されている。今後、厚生労働大臣によるBSL-4施設指定を受け、一種病原体等を搬入した後、全国の研究者が利用可能なBSL-4施設としていよいよ本格稼働することになる。

本格稼働までには、まだ数年の準備期間を要すると思われるが、この施設の稼働が開始されれば、漸くわが国においてもBSL-4の病原体を用いた感染実験が実施可能となる。すべてのBSLの病原体を用いた感染実験が国内で実施可能になることにより、これまで施設上の制約により断念せざるを得なかった実験も可能になり、わが国のウイルス研究・感染症研究が飛躍的に発展することが期待される。また、この施設を全国の研究者が利用することにより、知の集結によるわが国の感染症研究の革新的な進展及び人材育成も期待される。

さらに、BSL-4施設の国内稼働は、わが国の感染症研究の進展と感染症対策の向上に資するだけでなく、世界の感染症研究・感染症対策にも大きく貢献することが期待される。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の例を挙げるまでもなく、感染症は特定の地域・国だけの問題ではない。感染症に国境はなく、人類が英知を結集して取り組まなければ解決できない問題である。BSL-4施設の整備により、漸くわが国も他の科学技術先進国と肩を並べてすべての感染症に対して世界に貢献できる状況が整ったと言える。

おわりに

本学のBSL-4施設設置活動においては、研究者コミュニティだけでなく、学内外の多くの様々な分野の皆様のご協力・ご尽力をいただきました。この場をお借りして感謝申し上げます。まだ、本格稼働までには時間を要しますが、今後も、高度感染症研究センターの教職員及びBSL-4施設運営に皆様のご支援を賜りますようお願い申し上げます。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

BSL-4 facility and New virus research in Japan

Jiro YASUDA

National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases (CCPID), Nagasaki University

Viral hemorrhagic fevers such as Ebola virus disease, Marburg disease, Lassa fever, and Crimean-Congo hemorrhagic fever are infectious diseases that can cause severe, life-threatening illness. At present, there are only few licensed vaccines and antiviral drugs for these viral hemorrhagic fevers. The viruses which cause these viral hemorrhagic fevers are classified as BSL-4 pathogens and can be handled only in BSL-4 containment laboratories. Therefore, to develop the vaccines and treatments for these diseases, BSL-4 facility is essential. However, the BSL-4 facility available for the basic or applied research using infectious BSL-4 pathogens has not been established in Japan so far. In July 2021, the construction of BSL-4 facility was completed at the campus of Nagasaki University. After the preparation for the full operation, the facility will be approved by the Minister of Health, Labour and Welfare as a BSL-4 facility. Here, I introduce the BSL-4 facility project of Nagasaki University and state the contributions of the BSL-4 facility to research and development.