

3. 海外 BSL-4 施設紹介

古山 若呼, 南保 明日香

長崎大学 高度感染症研究センター ウイルス感染動態研究分野

近年、エボラウイルス、ラッサウイルス等による致死性の高い新興感染症が世界各地で流行しており、公衆衛生上の問題となっている。これらのウイルスは高度安全実験施設 (BSL-4) においてのみ取扱いが認められる。現時点で BSL-4 施設は稼働予定のものも含め、世界 24 カ国 62 カ所に設置されている。本稿では、海外の BSL-4 施設について概説すると共に、筆者が研究留学していた米国国立衛生研究所・ロッキーマウンテン研究所に設置されている BSL-4 施設の紹介と、当該施設で遂行した野生型エボラウイルスを用いた研究について紹介する。

はじめに

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流行が世界各地で頻発していることから、世界中で BSL-4 施設の新設・稼働が促進されている。本稿では、海外 BSL-4 施設とその特色、また、米国の BSL-4 施設の紹介と当該施設で遂行したエボラウイルスの研究について紹介する。

BSL-4 施設

これまで分離された全ての病原体は、病原性、感染力、予防・治療法の有無によって、4つのリスクレベルに分類され、それぞれのリスクレベルに応じたバイオセーフティレベル (BSL) の実験室にて取扱われる。なかでもエボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス等のヒトに対して高い致死率を示すウイルスは BSL-4 施設においてのみ取扱いが認められる。

現時点で、BSL-4 施設は稼働予定のものも含め 24 カ国

62 カ所に設置されている (表 1)。このうち約 60% は政府、20% は大学、20% は軍事機関によって運営されている。BSL-4 実験室は、グローブボックス型とスーツ (陽圧防護服) 型の 2 種に分類される。グローブボックス型実験室では高気密性安全キャビネットに備え付けられたグローブを装着してキャビネット内で作業を行うため、自由度が限定される。一方、スーツ型実験室は、陽圧防護服を装着し、前面開放型の安全キャビネット内で病原体を取扱うことができ、さらに霊長類等の大型の実験動物にも対応できるなど、より自由度の高い実験を可能とする。従って、近年新設されている BSL-4 施設のほとんどがスーツ型実験室である (表 1)。

海外 BSL-4 施設の特徴

複数の BSL-4 施設が設置されている国として、ドイツや米国が挙げられる。本稿では、その中から、ドイツのフリードリヒ・レフラー研究所、そして米国のボストン大学国立新興感染症研究所とロッキーマウンテン研究所について紹介する。

BSL-4 施設の設置場所としては大学敷地内や市街地に設置されるケースが多いが、中には隔離された場所に設置された例もある。フリードリヒ・レフラー研究所は、ドイツのリームス島という小さな島に設置された動物衛生研究所である。この島への陸路によるアクセスは橋を経由した道路のみであり、非常時・緊急時には、橋が閉鎖され、研究所へのアクセスが制限される。従来、口蹄疫、鳥インフルエンザ、豚熱等の動物へ極めて高い伝染力を持つ病原体を対象とした研究が行われていた経緯から、本施設は、豚や牛などの大型動物を対象とした動物実験が可能である広大

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 ウイルス感染動態研究分野

TEL: 095-819-7970

FAX: 095-819-7970

E-mail: wfuruyama@nagasaki-u.ac.jp

表1 海外BSL-4施設の特徴

地域	国	施設名	
ヨーロッパ	イギリス	Centre for Emergency Preparedness and Response, Public Health England (PHE)	
		Defence Science and Technology Laboratory (Dstl), Ministry of Defense	
		High Containment Large Animal Facility (HCLAF), Pirbright Institute	
		The Francis Crick Institute Containment 4 facility (formerly NIMR), The Francis Crick Institute	
		Centre for Infections (CFL), United Kingdom Health Security Agency (UKHSA)	
		National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Department of Health & Social Care	
		Public Health England (PHE) Harlow, United Kingdom Health Security Agency (UKHSA)	
	フランス	DGA Maitrise NRBC, General Directorate of Armaments (DGA)	
		Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Army Health Service (SSA)	
		Jean Mérieux-Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), French National Institute of Health and Medical Research	
	スイス	Spiez Laboratory	
		Laboratory of Virology, Geneva University Hospitals	
		Institute of Medical Virology, University of Zurich	
	イタリア	National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani (IRCCS)	
		Laboratory of Clinical Microbiology, Virology and Bioemergencies (CLIMVIB), Luigi Sacco University Hospital, University of Milan	
	ドイツ	Institute for Virology, Philipps University of Marburg	
		Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNI)	
		Centre for Biological Threats and Special Pathogens, Robert Koch Institute, Federal Ministry of Health	
		Friedrich Loeffler Institute (FLI), Federal Research Institute for Animal Health	
	チェコ共和国	Laboratory for Biological Monitoring and Protection, National Institute for Nuclear, Chemical, and Biological Protection	
		Department for Biological Defence, Military Institute of Health	
	ハンガリー	National Biosafety Laboratory (OKI), National Public Health Institute (former National Center for Epidemiology)	
		Szentágothai Research Center, University of Pécs	
	スウェーデン	Folkhälsomyndigheten (FOHM), Public Health Agency of Sweden	
	ロシア	State Research Center of Virology and Biotechnology (VECTOR), Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing	
		48th Central Scientific Research Institute Sergiev Posad, Ministry of Defense	
アフリカ	南アフリカ	Special Pathogens Unit, National Institute for Communicable Diseases (NICD)	
	ガボン	International Center for Medical Research of Franceville (CIRMF)	
	コートジボワール	Institut Pasteur de Côte d'Ivoire	
アジア	サウジアラビア	National Health Laboratory, Saudi Ministry of Health	
	インド	Microbial Containment Complex (MCC), National Institute of Virology	
		National Institute of High Security Animal Diseases (NIHSAD), Indian Council of Agricultural Research	

	建設または稼働年	稼働状況	実験室型	広さ (m ²)	都市部 / 農村部	目的と特徴
	1974	稼働中	グローブボックス	105	農村部	公衆衛生
	2005	稼働中	スーツ	335	農村部	防衛
	2015	稼働中	グローブボックス	257	都市部	公衆衛生
	2016	稼働中	グローブボックス	298	都市部	公衆衛生
	2013	稼働中	グローブボックス	30	都市部	公衆衛生
	不明	稼働中	スーツ	118	都市部	公衆衛生
	2024	稼働予定	スーツ	不明	都市部	公衆衛生
	2013	稼働中	スーツ	178	農村部	防衛
	2015	稼働中	スーツ	240	農村部	防衛
	1999	稼働中	スーツ	400	都市部	公衆衛生
	2014	稼働中	スーツ	118	農村部	防衛
	不明	稼働中	スーツ	36	都市部	診断
	不明	稼働中	スーツ	25	都市部	診断
	2000	稼働中	スーツ	不明	都市部	公衆衛生
	不明	稼働中	スーツ	不明	農村部	診断
	2007	稼働中	スーツ	152	農村部	公衆衛生
	2014	稼働中	スーツ	400	都市部	公衆衛生
	2018	稼働中	スーツ	330	都市部	公衆衛生
	2015	稼働中	スーツ	405	農村部	公衆衛生
	2007	稼働中	スーツ	28	農村部	防衛
	2007	稼働中	スーツ	50	農村部	防衛
	2002	稼働中	スーツ	163	都市部	公衆衛生
	2017	稼働中	スーツ	55	都市部	公衆衛生
	2001	稼働中	スーツ	136	都市部	公衆衛生
	1980 年後半	稼働中	スーツ	1440	都市部	公衆衛生
	1979	稼働中	不明	不明	都市部	防衛
	1979	稼働中	スーツ	不明	都市部	公衆衛生
	2008	稼働中	グローブボックス	不明	都市部	公衆衛生
	-	稼働予定	スーツ	140	農村部	公衆衛生
	-	建設予定	スーツ	-	農村部	公衆衛生
	2012	稼働中	スーツ	848	都市部	公衆衛生
	2000	稼働中	不明	不明	都市部	公衆衛生

地域	国	施設名	
アジア	インド	Advanced Biological Defence Research Centre (ABDRC)	
		Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology (RGCB)	
	シンガポール	Defence Science Organisation (DSO) National Laboratories	
	フィリピン	Virology Institute of the Philippines	
	中国	High-Level Biosafety Primate Experimental Center, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	
		Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences	
		Chinese Center for Disease Control and Prevention, National Health Commission	
		Chinese National High Containment Facilities for Animal Diseases Control and Prevention, Harbin Veterinary Research Institute	
	韓国	Osong BSL-4 Laboratory, Korea Centers for Disease Control and Prevention Agency	
	台湾	Institute of Preventive Medical Research (IPMR), National Defense University	
	日本	Murayama Annex, National Institute of Infectious Diseases (NIID)	
		National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases, Nagasaki University	
オセアニア	オーストラリア	Australian Centre for Disease Preparedness (formerly Australian Animal Health Laboratory), Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO)	
		Emerging Infections and Biohazard Response Unit (EIBRU), Westmead Hospital	
		Queensland Health Forensic and Scientific Services (QHFSS)	
		National High Security Quarantine Laboratory (NHSQL), Peter Doherty Institute for Infection and Immunity	
北アメリカ	カナダ	Vaccine and Infectious Disease Organization, Centre for Pandemic Research, University of Saskatchewan	
		National Microbiology Laboratory (NML), Public Health Agency of Canada	
	米国	Integrated Research Facility at Rocky Mountain Lab (IRF, RML), National Institutes of Health (NIH), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	
		The Betty Slick and Lewis J. Moorman, Jr. Laboratory Complex, Texas Biomedical Research Institute	
		Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases Shope Laboratory, The University of Texas Medical Branch	
		Galveston National Laboratory, The University of Texas Medical Branch	
		National Bio and Agro-Defense Facility (NBAF), US Department of Homeland Security, US Department of Agriculture	
		High Containment Core (HCC) (formerly the Viral Immunology Center), Georgia State University	
		Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	
		National Biodefense Analysis and Countermeasures Center (NBACC), U.S. Department of Homeland Security	
		Integrated Research Facility at Fort Detrick (IRF - Frederick), National Institutes of Health (NIH), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	
		US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID), U.S. Army Medical Research and Materiel Command, Department of Defense	
		National Emerging Infectious Diseases Laboratories (NEIDL), Boston University	
南アメリカ	ブラジル	Pan American Foot and Mouth Disease Center (PANAFTOSA)	

	建設または稼働年	稼働状況	実験室型	広さ (m ²)	都市部 / 農村部	目的と特徴
	-	建設予定	-	-	都市部	-
	-	建設予定	-	-	都市部	-
	2025	建設予定	-	-	都市部	防衛
	2024	建設予定	-	-	都市部	-
	2019	稼働中	スーツ	3000	農村部	公衆衛生
	2016	稼働中	スーツ	200	都市部	公衆衛生
	-	建設予定	-	-	都市部	-
	2018	稼働中	スーツ	不明	都市部	公衆衛生 産業動物メイン
	2017	稼働中	スーツ	300	都市部	公衆衛生
	不明	稼働中	不明	不明	都市部	防衛
	2015	稼働中	グローブボックス	不明	都市部	診断
	2021	稼働予定	スーツ	不明	都市部	公衆衛生
	1985	稼働中	スーツ	567	都市部	公衆衛生
	2007	稼働中	スーツ	86	都市部	公衆衛生
	2007	稼働中	スーツ	150	都市部	公衆衛生
	2014	稼働中	スーツ	90	都市部	公衆衛生
	2024	建設（拡張）予定	-	-	都市部	-
	1999	稼働中	スーツ	185	都市部	公衆衛生
	2008	稼働中	スーツ	1145	農村部	公衆衛生
	1970 年代	稼働中	スーツ	114	都市部	公衆衛生 民間が所有する
	2003	稼働中	スーツ	186	都市部	公衆衛生
	2010	稼働中	スーツ	1022	都市部	公衆衛生
	2024	稼働予定	-	4084（予定）	都市部	公衆衛生 最大級の BSL-4 施設
	1988	稼働中	スーツ, グローブボックス	60	都市部	公衆衛生
	1988	稼働中	スーツ	533	都市部	公衆衛生
	2008	稼働中	スーツ	980	都市部	公衆衛生
	2013	稼働中	スーツ	1305	都市部	公衆衛生
	1969	稼働中	スーツ	1186	都市部	防衛
	2017	稼働中	スーツ	1202	都市部	公衆衛生
	2021	稼働予定？	不明	不明	都市部	公衆衛生

な実験室を擁する。このような施設は極めて限られており、他の例としては、カナダのウィニペグとオーストラリアのジーロングの2ヵ所のみである。ドイツにはこの他にも、マールブルグウイルス研究で高い知名度を誇るフィリップス大学（2007年稼働開始）、1982年に欧州で初めてのスーツ型BSL-4実験室を設置し、2014年に稼働を開始した新設BSL-4実験室を持つベルンハルト・ノホト熱帯医学研究所、そして2018年に稼働を開始したドイツ連邦保健省・ロベルトコッホ研究所が設置されており、BSL-4病原体を対象とした研究が活発に行われている。

世界最多のBSL-4施設を保有するのは米国であり、その数は現在稼働予定のものも含めて10施設以上にも達する。その中でも特に、ボストン大学国立新興感染症研究所（NEIDL）や国立衛生研究所・ロッキーマウンテン研究所（RML）は、広大な実験スペースを持つ施設として知られる。NEIDLは、7階建ての建物内に、BSL-2、BSL-3、スーツ型BSL-4実験室を有し、さらに、蚊やダニなどの昆虫が媒介する新興感染症を研究するための昆虫飼育室が設置されている。また、BSL-4実験室を模した訓練室が設置されており、新規雇用研究者や、外部研究者が安全な条件下で訓練を行うことができる。NEIDLでは、フィロウイルス等の病原性機構解明を目的とした基礎研究¹⁾、また、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する低分子治療薬スクリーニング等の治療法開発が進められている^{2,3)}。

一方、モンタナ州ハミルトンに設置されているRMLは、BSL-2、BSL-3、スーツ型BSL-4実験室、管理事務所、会議室を一体化したNIH初のBSL-4施設であり、2008年に稼働を開始した。このBSL-4施設は、それぞれ複数の*in vitro*、*in vivo*実験室から構成される最大級の実験スペースを保有し、アレナウイルス、ニパ・ヘンドラウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、フィロウイルス等を対象とした研究が進められている。COVID-19パンデミック発生時には、新型コロナウイルスの病原性に関する研究、ならびに治療薬、ワクチン開発を最優先するため、前述した病原体に関する全ての実験が停止し、マウス、ハムスターといった小型げっ歯類、ならびに霊長動物を用いた実験が迅速に進められた^{4,8)}。上記2施設は共通して同じ建物内に異なるBSL実験室を持つ。その利点として、例えばBSL-2実験室で行った予備実験で得られた結果を、BSL-4実験室にて野生型ウイルスを用いて検証することができる。また、BSL-4実験室から持ち出した不活化サンプルを、BSL-2実験室にて迅速に解析することができる。米国では今後、2024年に米国農務省、国土安全保障省、国立生物・農業防衛施設（NBAF）にてRMLやNEIDLの約4倍もの実験スペースを有するBSL-4施設が稼働される予定である。

海外BSL-4施設でのトレーニング

筆者は2017年から2021年までの約4年間、RML BSL-4施設にてエボラウイルスの病原性発現に関する研究を行った。当該研究所は政府機関の1つであり、BSL-4施設を有することから高いセキュリティ対策が施されている。研究従事者は以下に示す厳格な人物審査と訓練プロセスを経て、初めてBSL-4施設を使用する資格を得ることができる。まず、約1ヵ月間のBSL-4施設立ち入り許可のための書類作業、ならびにNIHにおけるBSL-2実験室での基本操作、セキュリティ、ハラスメント、緊急時対応等のオンライン受講による基礎的なトレーニングを完了する必要がある。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。これらの手続きが承認後、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。初期訓練では、模擬BSL-4実験室にてスーツの性能検査、着脱手順、装着時の基本的実験操作手順、警報の種類とその対応手順等を習得する。複数回の初期訓練修了後、BSL-4実験室内で実施する基礎訓練を講師とのマンツーマン形式にて受講する。この訓練では、病原体は取り扱わない条件下で、スーツ着脱、緊急・非常時対応、実験室内における基本的実験操作、手順を習得する。初期と基礎訓練は、講師間での訓練項目に差が生じないように特定の講師2名が担当する。全ての手順を習得後も、必要に応じて一定の合格基準に達するまで、追加訓練が施される。これらの訓練を修了後、最終的に十分に経験を積んだ実験従事者とのマンツーマン形式で、一定回数・期間の実践的な習熟訓練を行う。一連の訓練を修了し、単独でのBSL-4実験室での病原体取扱いが可能になるまで、通常1年以上を要する。受講完了後も、BSL-4実験室での作業を3ヶ月以上中断した場合、リフレッシュトレーニングを受講する必要がある。また、BSL-4実験室への入室許可を継続するためには、年毎に開催される年次訓練を受講する必要がある。RMLではこのように厳格な規定を設けることで、病原体を取扱う者の水準を保持している。なお、上記の訓練は*in vitro*実験のみを行う者を対象とした場合であり、*in vivo*実験を行うためには、動物実験に関する訓練を追加で行う必要がある。

RMLでの研究紹介

エボラウイルスはヒトを含む霊長動物に重篤なエボラウイルス出血熱（エボラウイルス病）を引き起こすが、現時点における有効な予防、治療法は限定的である⁹⁾。従来のエボラウイルス病の集団発生は、中央アフリカ諸国において散発的且つ小規模で、速やかに収束する報告に限定されていた¹⁰⁾。一方、2014年にそれまで発生例のない西アフリカ諸国において感染者、死者数共に最大規模のエボラウイルス病の流行が発生した¹⁰⁻¹²⁾。この未曾有の大流行は、エボラウイルス病が、地球規模での公衆衛生上の脅威とな

り得ることを知らしめたと同時に、我が国を含め世界規模でのBSL-4施設の新設・稼働を促進した。その後も2018年からコンゴ民主共和国にて、史上2番目の規模に達するアウトブレイクが発生するなど¹³⁾、継続して流行が発生しており、2022年9月にはウガンダにてスーダン株によるエボラウイルス病の発生が確認された¹⁴⁾。グローバル化に伴うヒトや物流の高速化により、今後も大規模な集団感染の発生、我が国での二次感染が勃発する可能性が高く、早急に対策を講ずる必要がある。

現在までに、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration) から承認されている抗エボラウイルス薬として、中和抗体であるInmazebやEbangaが開発されているが¹⁵⁾、コンゴ民主共和国での臨床試験では両薬剤とも死亡率を20%程度にしか抑制せず¹⁶⁾、加えて承認されているワクチンとの併用ができない等の問題点がある。また、現在エボラウイルス属は6種の株に分類されているが、株間での抗原性は大きく異なっており、このことは交差反応性抗体応答の誘導を困難にする一因となっている。現在開発されている制御法の多くは、最も病原性の高いザイール株を標的とするものであり⁹⁾、例えば、ウガンダにて現在発生しているスーダン株に対する効果が期待できない。そのため、3種類の未承認ワクチンが試験的に投与される予定である¹⁷⁾。このように既存の承認された予防・治療法はザイール株以外のウイルス株ならびに変異ウイルスに対して、十分な薬効を示さない可能性があることから、新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。

エボラウイルスのゲノムはマイナス鎖の非分節一本鎖RNAであり、7種の構造タンパク質をコードする。エボラウイルス糖タンパク質 (GP) 遺伝子はRNA editingにより、膜貫通型糖タンパク質GPと分泌型のsGPおよびssGPの3種のタンパク質へと転写される¹⁸⁻²⁰⁾。GPはエボラウイルス粒子に発現する唯一のスパイクタンパク質であるため、標的細胞への侵入、宿主特異性、および組織指向性などの重要な決定因子であるとともに、中和抗体の標的となる²¹⁾。一方、sGPおよびssGPの機能に関しては、GPに対する中和抗体に対する阻害として機能する可能性が示唆されていたが、その詳細は明らかではなかった²²⁾。そこで、筆者はRMLでの研究留学中、sGPの病原性における役割に着目し検討を行った。従来、sGPはエボラウイルス感染患者血清から検出されることが報告されていた。そこで、第一に、エボラウイルス感染動物血清中のsGP濃度を定量するためのサンドウィッチELISA法を開発し、感染マウス、モルモット血清中からsGPが検出されることを見出した。また、感染霊長類血清中sGP濃度を経時的に測定した結果、感染初期からsGPが検出されること、そして致死的症状を呈する個体において、高濃度のsGPが検出されることを証明した²³⁾。本法は、実験動物に加えてヒト血清中のsGP濃度を定量可能であり、その汎用性が

ら診断法としての有用性が期待される。

筆者はまた、培養細胞を用いて、sGPが標的細胞依存的に多様な機能を示すことを解明した。例えば感染により重度に障害される腎臓由来の細胞を用いた解析から、sGPがエボラウイルスの侵入を促進すること、加えて、感染早期での標的臓器の1つである肝臓由来の細胞では、MAPKシグナル伝達経路を介して、ウイルス複製、増殖を促進することを明らかにした。さらに、マウスモデルを用いて、感染した個体の肝臓においてsGPがウイルス増殖を促進することを証明した。以上の結果から、sGPが多様な作用機序を介して病原性に関与する可能性が示された²⁴⁾。筆者は、帰国後もGPの機能解析を進めており、BSL-2でエボラウイルス感染サイクルを再現できるエボラウイルス様粒子 (trVLP) を用いてGPの細胞内局在をリアルタイムで追跡可能とする新規システムを開発した²⁵⁾。今後は、この系を組換えエボラウイルスに応用し、BSL-4施設にて解析することで、さらに詳細な機能解析を目指して研究を展開したいと考えている。

終わりに

BSL-4施設での研究は制限を伴うため、低いBSLでエボラウイルス感染を模倣できる、多様な代替法 (シールドタイプウイルスやウイルス様粒子) が開発され、病原性に関する研究、創薬スクリーニング等による治療法の開発が進められた。その一方で、これらの代替法には限界があるため、最終的に野生型ウイルスを用いた検証が必須となる。西アフリカでの集団感染は、BSL-4施設の新設・稼働を促進し、エボラウイルスに関する基礎・応用研究の加速につながった。我が国でも2015年に国立感染症研究所のグローブボックス型BSL-4実験室が稼働を開始し、患者検体の診断が可能になった。

そして、我が国初の研究・教育を主目的としたスーツ型BSL-4施設が長崎大学に竣工し、現在、本稼働に向けて準備が進められている。本施設の稼働により、今後、我が国における致死率の高いウイルス感染症に関する研究開発が飛躍的に発展し、新興再興感染症に対する対策に大きく貢献することが期待される。

・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。

・I have no potential conflicts of interest to declare.

謝辞

本稿で紹介した訓練ならびに研究の遂行にあたり、米国国立衛生研究所・アレルギー感染症研究所・ロッキーマウンテン研究所のHeinz Feldmann博士、Andrea Marzi博士、そしてトレーニングプログラムに関わるすべての先生方からご指導を賜りました。また、本留学は北海道大学・人獣共通

感染症国際共同研究所の高田礼人教授のご指導、ご支援により実現しました。米国滞在中は JSPS Research Fellowship for Japanese Biomedical and Behavioral Researchers at NIH (KAITOKU-NIH) からご支援いただきました。この場をお借りしてご支援に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Speranza E, Caballero I, Honko AN, Johnson JC, Bohannon JK, Evans DeWald L, Gerhardt DM, Sword J, Hensley LE, Bennett RS, Connor JH. Pre-remic identification of Ebola or Marburg virus infection using integrated host-transcriptome and viral genome detection. *mBio* 11. 2020.
- 2) Zhang Q, Honko A, Zhou J, Gong H, Downs SN, Vasquez JH, Fang RH, Gao W, Griffiths A, Zhang L. Cellular nanosponges inhibit SARS-CoV-2 infectivity. *Nano Lett* 20:5570-5574. 2020.
- 3) Ejemel M, Li Q, Hou S, Schiller ZA, Wallace AL, Amcheslavsky A, Yilmaz NK, Toomey JR, Schneider R, Close BJ, Chen DY, Conway HL, Mohsan S, Cavacini LA, Klempner MS, Schiffer CA, Wang Y. IgA MAbs blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interaction providing mucosal immunity. *bioRxiv* doi:10.1101/2020.05.15.096719. 2020.
- 4) O'Donnell KL, Gouridine T, Fletcher P, Shifflett K, Furuyama W, Clancy CS, Marzi A. VSV-based vaccines reduce virus shedding and viral load in hamsters infected with SARS-CoV-2 variants of concern. *Vaccines* 10. 2022.
- 5) O'Donnell KL, Clancy CS, Griffin AJ, Shifflett K, Gouridine T, Thomas T, Long CM, Furuyama W, Marzi A. Optimization of single-dose VSV-based COVID-19 vaccination in hamsters. *Front Immunol* 12:788235. 2021.
- 6) Furuyama W, Shifflett K, Pinski AN, Griffin AJ, Feldmann F, Okumura A, Gouridine T, Jankeel A, Lovaglio J, Hanley PW, Thomas T, Clancy CS, Messaoudi I, O'Donnell KL, Marzi A. Rapid protection from COVID-19 in nonhuman primates vaccinated intramuscularly but not intranasally with a single dose of a vesicular stomatitis virus-based vaccine. *mBio* 13:e0337921. 2022.
- 7) Hawman DW, Meade-White K, Archer J, Leventhal SS, Wilson D, Shaia C, Randall S, Khandhar AP, Krieger K, Hsiang TY, Gale M, Berglund P, Fuller DH, Feldmann H, Erasmus JH. SARS-CoV2 variant-specific replicating RNA vaccines protect from disease following challenge with heterologous variants of concern. *Elife* 11. 2022.
- 8) van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, Avanzato VA, Bushmaker T, Flaxman A, Ulaszewska M, Feldmann F, Allen ER, Sharpe H, Schulz J, Holbrook M, Okumura A, Meade-White K, Pérez-Pérez L, Edwards NJ, Wright D, Bissett C, Gilbride C, Williamson BN, Rosenke R, Long D, Ishwarbhai A, Kailath R, Rose L, Morris S, Powers C, Lovaglio J, Hanley PW, Scott D, Saturday G, de Wit E, Gilbert SC, Munster VJ. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 586:578-582. 2020.
- 9) Furuyama W, Marzi A. Ebola Virus: Pathogenesis and countermeasure development. *Annu Rev Virol* 6:435-458. 2019.
- 10) Burk R, Bollinger L, Johnson JC, Wada J, Radoshitzky SR, Palacios G, Bavari S, Jahrling PB, Kuhn JH. Neglected filoviruses. *FEMS Microbiol Rev* 40:494-519. 2016.
- 11) Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H, Tiffany A, Dominguez G, Loua M, Traore A, Kolie M, Malano ER, Heleze E, Bocquin A, Mely S, Raoul H, Caro V, Cadar D, Gabriel M, Pahlmann M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Impouma B, Diallo AK, Formenty P, Van Herp M, Gunther S. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 371:1418-25. 2014.
- 12) WHO. Ebola Situation Report - 30 March 2016. <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>.
- 13) WHO. Ebola virus disease. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>. 2021.
- 14) WHO. Ebola virus disease in Uganda SitRep - 69. https://www.afro.who.int/sites/default/files/2022-12/Ug_EVD_SitRep%2369.pdf. 2022.
- 15) Bradfute SB. The discovery and development of novel treatment strategies for filoviruses. *Expert Opin Drug Discov* 17:139-149. 2022.
- 16) Sivanandy P, Jun PH, Man LW, Wei NS, Mun NFK, Yii CAJ, Ying CCX. A systematic review of Ebola virus disease outbreaks and an analysis of the efficacy and safety of newer drugs approved for the treatment of Ebola virus disease by the US Food and Drug Administration from 2016 to 2020. *J Infect Public Health* 15:285-292. 2022.
- 17) WHO. WHO steps up support to Uganda's evolving Ebola outbreak as hope for vaccines increases. <https://www.afro.who.int/countries/uganda/news/who-steps-support-ugandas-evolving-ebola-outbreak-hope-vaccines-increases>. 2022.
- 18) Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, Hu X, Carpenter MS, Schnittler HJ, Feldmann H. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol* 85:5406-5414. 2011.
- 19) Volchkov VE, Becker S, Volchkova VA, Ternovoj VA, Kotov AN, Netesov SV, Klenk HD. GP mRNA of Ebola virus is edited by the Ebola virus polymerase and by T7 and vaccinia virus polymerases. *Virology* 214:421-430. 1995.
- 20) Sanchez A, Trappier SG, Mahy BW, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3602-3607. 1996.

- 21) Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends Microbiol* 9:506-511. 2001.
- 22) de La Vega MA, Wong G, Kobinger GP, Qiu X. The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis. *Viral Immunol* 28:3-9. 2015.
- 23) Furuyama W, Marzi A. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay to determine the expression dynamics of Ebola virus soluble glycoprotein during infection. *Microorganisms* 8. 2020.
- 24) Furuyama W, Shifflett K, Feldmann H, Marzi A. The Ebola virus soluble glycoprotein contributes to viral pathogenesis by activating the MAP kinase signaling pathway. *PLoS Pathog* 17:e1009937. 2021.
- 25) Furuyama W, Sakaguchi M, Yamada K, Nanbo A. Development of an imaging system for visualization of Ebola virus glycoprotein throughout the viral life-cycle. *Front Microbiol* 13:1026644. 2022.

Introduction of high containment laboratories in abroad

Wakako FURUYAMA and Asuka NANBO

Department of Virus Infection Dynamics, National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases, Nagasaki University

Recently, outbreaks of highly pathogenic viruses, such as those of Ebola and Lassa viruses, have become a global public health issue. Such viruses must be handled in biosafety level 4 (BSL-4) laboratories. Currently, 62 BSL-4 laboratories are in operation, under construction, or planned in 24 countries. In this review, I provide an overview of the current status and characteristics of BSL-4 facilities in abroad and introduce my research on the wild-type Ebola virus at the BSL-4 facility in the USA.

