

新型コロナ対策特別チーム の取組に関する総括報告書

2023年4月

(公財) 東京都医学総合研究所 新型コロナ対策特別チーム

1. はじめに

- （公財）東京都医学総合研究所（都医学研）は、2020年5月に新型コロナ対策特別チーム（特別チーム）を発足した。特別チームは研究員、事務局、技術支援部門を横断して全所的に構成された。
- 西田淳志研究員は、東京都 iCDC 疫学・公衆衛生チームに参画し、夜間滞留人口（人流データ）を計測し感染状況の精密な予測を行った。この研究成果は『JMIR mHealth and uHealth』に発表された。またこの予測データは、東京都新型コロナモニタリング会議（2023年2月まで75回参加）、厚労省アドバイザーボード会議（2023年2月まで75回参加）にて報告され、東京都と国のコロナ施策に活用された。人流データは新規感染者数・実行再生産数を予測できる指標として、3年間のパンデミックのあいだ全国・各方面から、このデータが参照された。
- 小原道法研究員は、都立・公社14病院（当時）と連携して、外来患者の検査余剰血液を用いて抗体測定を行った（2020年6月から2021年3月延べ30,531人）。都立・公社14病院すべてが連携した共同研究は前例がなく、3万人を超える大型抗体測定は国内最大規模であり、国内の各種施策の根拠データとして参照された。この研究成果は、『Journal of Epidemiology』に発表され、科学技術情報発信・流通システムが公表した二年間の原著論文で、最も高い論文の影響度指標を示し注目を集めた。また、この成果は『Journal of Epidemiology』の Paper of the year 2022 にも選出された。
- 小原道法研究員は、都立病院関係者の血清を用いて抗体を測定し、3回目のワクチン接種後7ヶ月経過した人は、2回目接種の同時期より抗体価が高く維持されていることを明らかにした。2回目接種後では年齢が高いほど低い値になるが、3回目接種後は年齢による差がなくなること、4回目接種により抗体価がさらに高くなることを明らかにし、追加接種の重要性を示すデータとして参照された。
- 世界の新型コロナ関連論文を日本語訳したホームページを新設し、2019年度2022年度比でグーグルアナリティクス解析によるセッション数（ホームページアクセス数の近似値）が4.49倍に増加した。
- 所内の研究員から新型コロナウイルスと関連する研究を募集し、所内で審議して採択された研究を実施した。

（公財）東京都医学総合研究所 新型コロナ対策特別チーム

目 次

1. はじめに	2
2. 新型コロナ対策・人流研究	4
3. 新型コロナウイルス抗体測定	6
(1) 外来受診者の検査余剰検体を用いた大規模抗体測定	8
(2) 都立病院関係者の血清を用いたワクチン接種後の抗体測定	9
4. COVID-19 ワクチン開発研究	11
5. 新型コロナ関連論文の日本語訳ホームページと所内公募・新型コロナ関連研究	13
例言	14

2. 新型コロナ対策・人流研究

西田淳志研究員が iCDC に参画するまでとハイリスク人流データのモニタリングシステムを立ち上げ、それが東京都と国の新型コロナ対策の施策に反映されるまでの流れを以下に示す。

【経緯と活動実績】

2020年7月：報道で用いられている各種人流データを収集するも感染予測に役立たないことが判明

2020年8月：東京大学・空間情報科学センター・柴崎亮介教授とハイリスク滞留人口を機械学習によって抽出システムの開発研究（共同研究）を開始

2020年9月：京都大学・西浦博教授と共同研究開始

2020年10月初旬：iCDC 発足。疫学・公衆衛生チームに参画

2020年10月下旬：遊興目的で繁華街に夜間滞留する人口を定量的にモニタリングするシステムが完成。

この滞留人口データを用いた感染拡大予測に成功し、論文化

2020年11月下旬：iCDC 疫学・公衆衛生専門家ボード会合で研究成果を報告し、専門家間で高い評価、副知事に説明・報告するとともに、論文投稿

2020年12月：初回・知事ブリーフィング

2021年1月21日：第29回東京都新型コロナモニタリング会議に初めて参加（2023年2月第113回まで計75回参加）

2021年2月下旬：iCDC 専門家会議にて国立感染症研究所・脇田隆宇所長が人流モニタリングを評価

2021年3月17日：第27回厚労省アドバイザーボード会議に初めて招聘（2023年2月第117回まで計80回参加）。

2021年4月～5月：複数の関係大臣からレクの要請（計4回）

【週間活動状況】

日曜日：国の専門家有志の勉強会。人流最新データ到着、翌日都庁に更新資料を送るため資料作成開始（山崎修道研究員、遠藤香織研究員らの協力）

月曜日：都庁提出用人流資料完成、事務局長と意見交換、都庁へ資料送付、副知事とのオンライン会議（2021年9月まで）、iCDC 勉強会

火曜日：厚労省人流資料完成・提出

水曜日：厚労省アドバイザーボード会議出席、会議後の座長記者会見への協力

木曜日：午前・モニタリング会議原稿作成、午後モニタリング会議出席、ぶらさがり会見同席

金曜日：共同研究者らとの打ち合わせ、iCDC 会議等

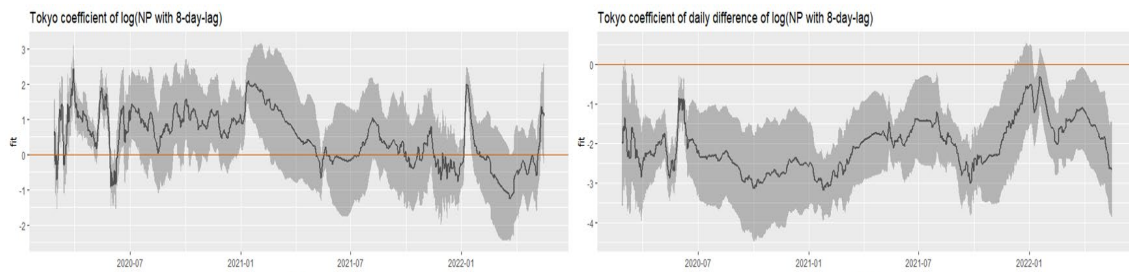
【人流データ研究】

過去3週間のGPS移動パターンから職場と自宅の場所を推定し（機械学習）、職場・自宅以外の15分以上の滞留を「レジャー目的」としてカウントし、主要繁華街に遊興目的で滞留したハイリスク滞留人口量を算出するシステムを構築（1時間単位・500メートル四方単位の精密度）。その結果、深夜帯の夜間滞留人口量が新規感染者数・実行再生産数を予測することを証明。感染状況の予測指標として、東京都と国から新型コロナ対策の様々な施策に参照された。この論文はJMIR mHealth and uHealth, 2021に論文発表された。

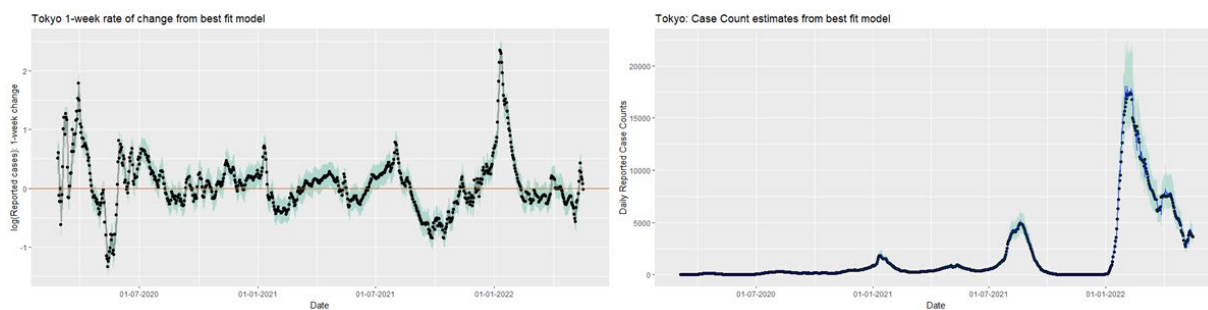


さらに、2023年には、京都大学の西浦博教授・岡田雄大医師らとの共同研究として、2020年の新型コロナ流行直後からオミクロン株が主流となった2022年夏までの長期的データを分析し、この間（2020年から2022年まで）夜間滞留人口が一貫して感染

状況を正確に予測していることを改めて実証した (under review)。このことから、次なる新規感染症流行時においても、感染動向を予測するうえでこうしたハイリスク滞留人口をモニタリングする仕組みが有効であることを示唆している。



解析モデル① 時変係数モデル



解析モデル② 固定係数モデル+AR(1) residual

3. 新型コロナウイルス抗体測定

パンデミックへの初動から抗体調査に至るまでの都医学研対応の流れを以下に示す。

【経緯と活動実績】

(背景)

2020年1月3日：中国がWHOに原因不明の肺炎患者(44名)が発生したことを報告。

2020年1月5日：WHOが中国で原因不明の肺炎患者が発生していることを発表。

(都医学研の対応)

2020年1月21日：武漢市衛生健康委員会のweb情報などnCoV-2019の情報収集を開始

2020年4月25日：抗体測定の必要性について所の執行部、小原研究員、安井プロジェクトリーダーで検討を開始

2020年5月3日：東京大学先端科学技術研究センター・児玉龍彦教授と抗体測定について副所長、小原研究員が面談、打ち合わせ

2020年5月13日：村上財団より抗体測定機器の寄付申し出

2020年5月19日：抗体測定機器を都医学研に搬入設置

2020年5月：事務局長から東京都関係者への説明と必要経費の措置依頼

2020年5月：抗体測定機器の設置と並行して、副所長と連携推進室センター長で都立・公社病院関係者への抗体測定の意義説明と協力依頼

(抗体調査研究)

2020年6月：都立・公社病院のうち、検体送付可能な施設から血清の送付を受け、抗体測定を開始

2020年8月：都立・公社14病院のほぼ全てから検体送付

2020年6月-2021年3月：延べ30,531名の検体を測定し、その間、東京都モニタリング会議にて、調査結果を報告。

論文発表(J Epidemiol. 2022 Feb 5;32(2):105-111)。本成果はJ Epidemiol. の「Paper of the year 2022」を受賞。

<https://jeaweb.jp/journal/otherContents/awards/paperOfYear/index.html>

・ワクチン接種者の抗体価調査

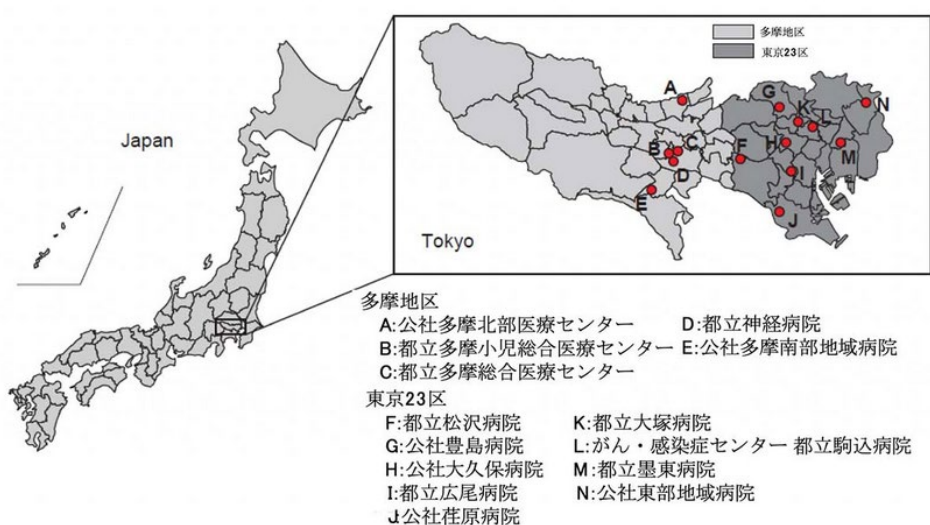
2021年10月-11月：医療従事者のワクチン接種後の抗体価測定(第一回目調査)

2022年4月：医療従事者のワクチン接種後の抗体価測定(第二回目調査)

2022年6月-7月：医療従事者のワクチン接種後の抗体価測定（第三回目調査）
 2022年11月：医療従事者のワクチン接種後の抗体価測定（第四回目調査）
 2022年11月：東京都モニタリング会議において、ワクチン接種後の抗体価推移を報告
 J Infect Chemother. 2023 Mar;29(3):339-346 へ論文発表。

(1) 外来受診者の検査余剰検体を用いた大規模抗体測定

小原道法研究員は、都立・公社14病院の外来受診者の検査終了後の余剰検体を用いて、新型コロナウイルスの抗体を測定した。測定は2020年6月16日から2021年4月1日にわたって実施され、延べ30,531人の検体を用いて抗体陽性率が解析された。2021年3月末までの年齢・性別・地域を補正した抗体陽性率は3.4%だった。解析したのは一般外来診療科の余剰検体のため、発熱外来や陽性者を除外した無症状者が対象となる。したがって、無症状のまま過去に新型コロナウイルスの感染が示唆された都民は



470,778人(95% CI: 361,100人-841,226人)いた計算になり、この人数はPCR検査の陽性者として発表されていた都民の3.9倍にあたる。PCRで確定された感染者の4倍近い人が無症候性感染者として存在することを示した、わが国で初めての大規模データである。顕在化しない感染者が表に出た人数の数倍いることを示す根拠として、各方面から照会された。

この研究成果は、『Journal of Epidemiology』に発表され、科学技術情報発信・流通システム (J-STAGE) が公表した二年間の原著論文で、最も高いオルトメトリクス・スコア (論文の影響度を評価する指標) を示し注目を集めた。また、この成果は

『Journal of Epidemiology』のPaper of the year 2022にも選出された。

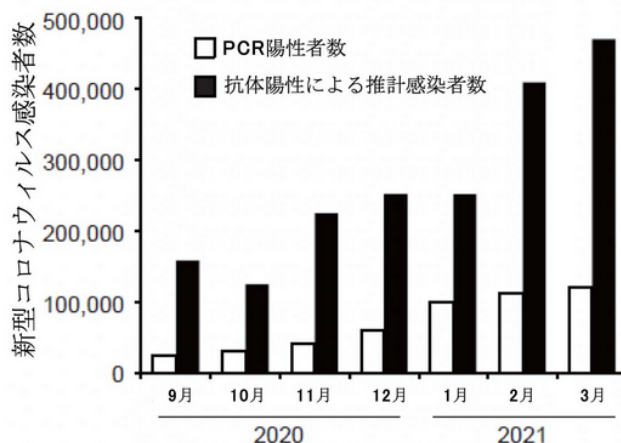


図2. 新型コロナの抗体陽性者とPCR陽性者数

2020年9月から2021年3月まで毎月のPCR陽性者数と、抗体陽性率から推計された感染者数。

(2) 都立病院関係者の血清を用いたワクチン接種後の抗体測定

小原道法研究員らは、東京都内の医療関係者を対象に、ファイザー社の新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体応答の推移について解析した。調査は3回にわたって行われ、ワクチン2回目接種7ヵ月後にあたる第1回調査には1,138人、ワクチン3回目接種4ヵ月後にあたる第2回調査には701人、ワクチン3回目接種7ヵ月後にあたる第3回調査には417人（ワクチン4回目接種40人を含む）が参加した。

測定は新型コロナウイルスの表面蛋白質であるスパイク蛋白質(S1)に結合する抗体とウイルスの感染を防ぐ効果の有る中和抗体について、精密測定系（化学発光免疫測定系：CLIA等）を用いて測定を実施。

ワクチンの3回目接種により、抗体価の上昇がみられ、接種7ヵ月後においても、2回目接種の同時期よりも抗体価が高く維持されていた（図3）。また2回目接種後では年齢が高いほど抗体価が低くなる傾向がみられたが、3回目接種後では年齢による差は認められなかった（図4）。さらにワクチンの4回目接種により抗体価がさらに高くなることも判明した（図5）。

この研究成果は、『Journal of Infection and Chemotherapy』に発表された。

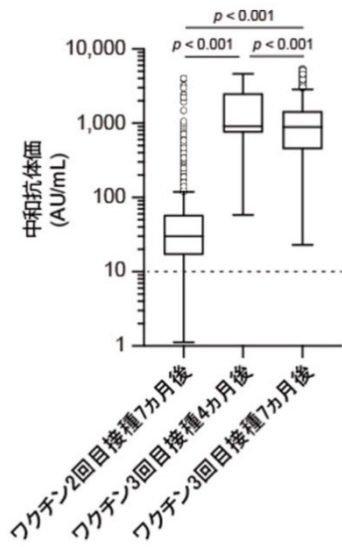


図3. 新型コロナウイルスワクチン接種後の中和抗体価

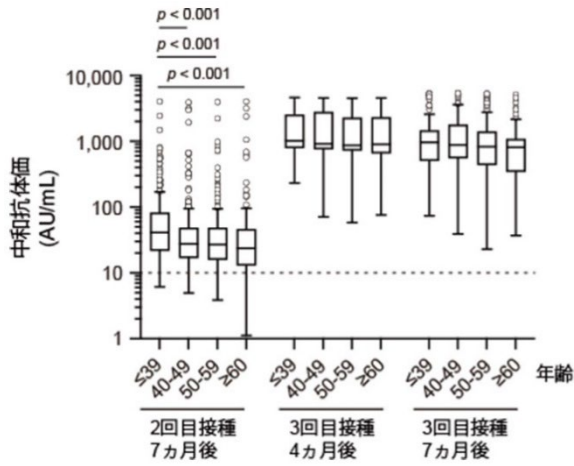


図4 年齢ごとにおけるワクチン接種後の中和抗体価

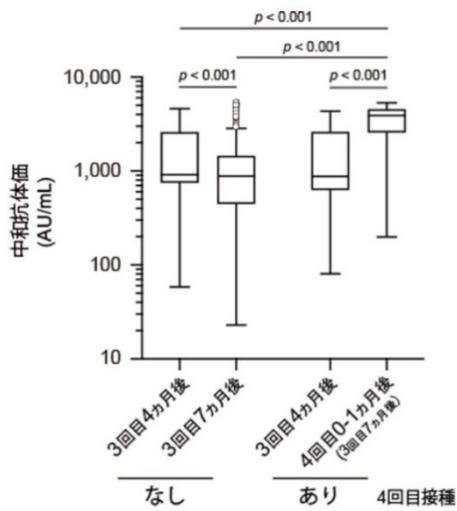


図5. ワクチン4回目接種後の中和抗体価

4. COVID-19 ワクチン開発研究

小原道法研究員、安井文彦研究員がパンデミック初動からワクチン研究に至るまでの流れを以下に示す。

【経緯と活動実績】

- 2020年2月2日：ワクシニアウイルスベクターを用いたワクチン開発・病原性解析を目指し、国立感染症研究所・品質管理部長に日本分離ウイルス株の分与方法について問い合わせ、ウイルス第三部及びウイルス第一部を紹介
- 2020年2月5日：遺伝子組換え生物・病原体等安全委員会委員長と副委員長にウイルス入手及び研究実施について相談 → 理事長・所長に相談するように指示
- 2020年2月6日：小原研究員から理事長へ相談し、対応するように指示
- 2020年2月6日：実験開始に向けて、機関承認申請、大臣確認申請、実験動物申請、病原体移動申請などを作成と手続きを開始
- 2020年2月25日：臨時遺伝子組換え生物等・病原体等安全管理委員会開催
- 2020年3月4日：がん・感染症センター 都立駒込病院・感染症科部長へ患者検体の分与に関する相談を開始 → 12日に駒込病院で病理科部長の参画を得て、ミーティングを実施
- 2020年3月30日：機関承認取得
- 2020年4月1日：東京都特別研究開始
- 2020年5月1日：大臣確認取得 → 組換えワクチンの作出が可能
- 2020年6月：霊長類モデルでのワクチン有効性評価において、良好な発症防御効果を確認
- 2021年10月：霊長類モデルで、アルファ変異株に対するワクチンの防御効果を確認
- 2022年3月：マウスモデルで、オミクロン変異株に対するワクチンの防御効果を確認
- 2022年11月：動物モデルでのワクチンの有効性を論文発表 (Front Microbiol. 2022 Nov 18;13:967019.)
- 現在：ワクチンの長期免疫持続効果を解析中
- 東京都特別研究費とAMED研究費でrDIs-Sワクチンの作出、動物モデルでの有効性評価試験、非臨床試験用GMP製剤の製造と安全性試験を実施
 - 将来的にフェーズI/IIa実施へ向けた開発と治験実施のための資金確保が必要
- ・感染動物モデルの構築と病原性解析
- 加齢に伴う重症化モデルを解析し、国際学術論文で報告した (Sci Rep. 2022 Mar 9;12(1):4150)。
- ・研究材料の樹立：特異的抗体

現行ワクチンに比べて、交差反応性、免疫持続効果、輸送等の実用性にメリットを持つと考えられるワクシニアウイルスをベクターとした COVID-19 ワクチンの検討を進めた。

作出した遺伝子組換えワクシニアウイルスベクターワクチン rDIs-S による免疫誘導を確認する為、野生型マウスに rDIs-S を 3 週間隔で二回接種することにより、中和抗体と細胞性免疫の両方が誘導されることを確認した (図 6)。

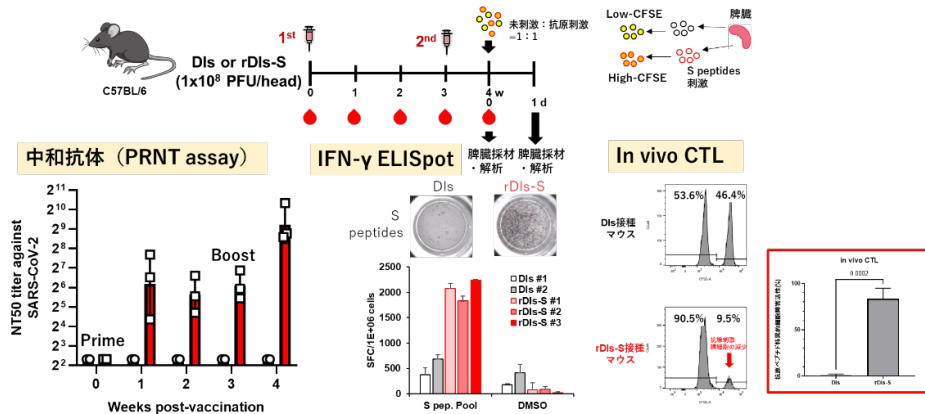


図6 rDIs-Sワクチン接種によるSARS-CoV-2特異的免疫誘導

また、ワクチン接種動物モデルでの感染実験では、致死性感染モデルであるヒト ACE2 発現トランスジェニックマウス、非ヒト霊長類モデルであるカニクイザル及びアカゲザルにおいても、初期流行株やデルタ変異株などの各種変異株感染に対するウイルス増殖抑制効果と肺炎軽減効果を確認した (図 7)。

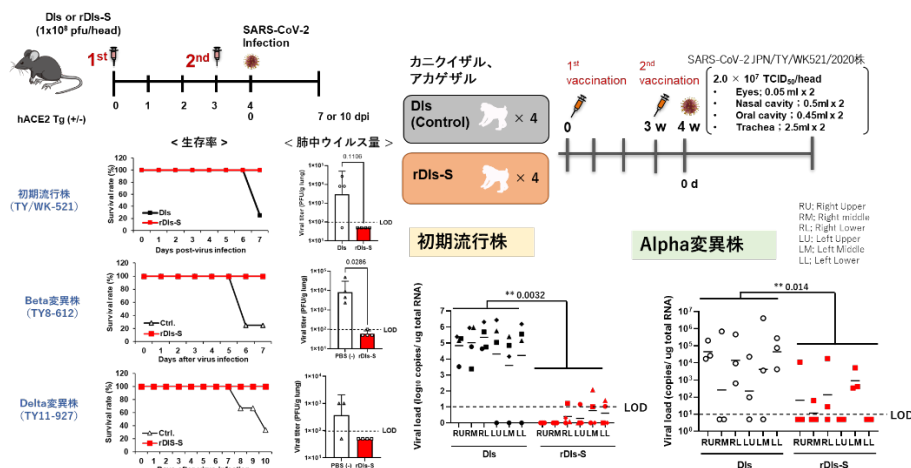
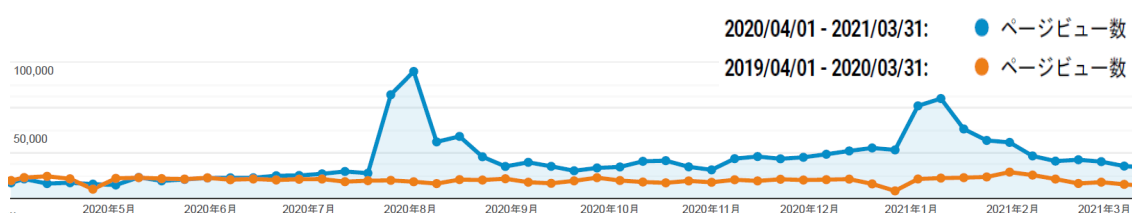


図7 動物モデルを用いたSARS-CoV-2感染に対するDIs-Sワクチン有効性評価

さらに、ワクチン接種個体ではオミクロン BA.1 変異株に対しても防御効果を認められること、タンパク質代謝プロジェクトとの共同研究で実施したプロテオミクス解析においてワクチン接種による炎症抑制と免疫応答の活性化を蛋白質発現レベルで実証し、学術論文に報告した (Front Microbiol. 2022 Nov 18;13:967019.)。

5. 新型コロナ関連論文の日本語訳ホームページと所内公募・新型コロナ関連研究

世界の新型コロナ関連論文を日本語訳したホームページを新設し、これまでに 158 報の論文をわかりやすく一般向けに紹介した。2019 年度 2022 年度比でグーグルアナリティクス解析によるセッション数（ホームページアクセス数の近似値）が 4.49 倍となり、クリック数上位 50 サイト中 40 サイトが日本語訳ページで、ワクチン開発のサイトも上位にランキングされた。



所内の研究員から新型コロナウイルスと関連する研究を募集し、所内で審議して採択された研究を実施した。

2020年度 新型コロナウイルス関連研究			
No.	研究課題	所属	研究者
1	SARS-CoV-2 Sタンパク質結合糖脂質の基礎的研究	細胞膜研究室	笠原浩二 室長
2	SARS-CoV-2 RNAゲノムのグアニン4重鎖構造を標的とした新規抗ウイルス薬の開発	ゲノム動態プロジェクト	正井久雄 所長 田島陽一 主任研究員
3	新型コロナウイルスワクチンの有効性を高めるワクチンアジュバントの開発	幹細胞プロジェクト	種子島幸祐 主席研究員
4	新型コロナウイルス対策のための日本株BCG効果の基礎研究	神経細胞分化研究室	岡戸晴生 室長
5	プロテオーム変動を指標とした新型コロナウイルス感染の宿主応答の解析	蛋白質代謝プロジェクト	佐伯 泰 参事研究員 遠藤彬則 主任研究員
6	新型コロナウイルスの感染・重症化に関わる要因の探索	依存性物質プロジェクト	池田和隆 参事研究員

例 言

1. 本書は、新型コロナ対策特別チームが2020年度から2022年度までに行った活動の総括報告書である。
2. 特別チームは、研究者、事務局から支援部門までを含め3グループ9班で編成された。

開発研究グループ		
ワクチン開発班	リーダー：安井文彦 副参事研究員	構成員：感染制御プロジェクト所属職員
抗体検査班	リーダー：小原道法 特任研究員	構成員：感染制御プロジェクト所属職員 糸川昌成 副所長（患者同意関係）
関連研究班	リーダー：齊藤実 副所長	構成員：正井久雄 所長（遺伝研との共同研究） 提案型関連研究が採択された応募研究員
対外連絡調整グループ		
契約班	リーダー：青木一正 知的財産活用支援センター長	構成員：活用推進係長 同係主席 同係主任
都立病院等連絡調整班	リーダー：原田高幸 病院等連携支援センター長	構成員：糸川昌成 副所長 連携推進係長
都庁等連絡班	リーダー：武仲幸雄 研究推進課長	構成員：企画係長 同係主任
研究支援・広報グループ		
研究支援班	リーダー：西田淳志 社会健康医学研究センター長	構成員：山崎修道 主席研究員
機器調整班	リーダー：高松幸雄 研究技術開発室長	構成員：用度係長 庶務係主任
普及広報班	リーダー：武仲幸雄 研究推進課長	構成員：堀内純二郎 主席研究員 普及広報係長