

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「科学的発見・社会的課題解決に向けた
各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代
アプリケーション」
研究課題「大規模生物情報を活用したパンデミック
の予兆, 予測と流行対策策定」

研究終了報告書

研究期間 2014年 10月～2020年 3月
(1年追加支援により、2021年3月まで延長)
(新型コロナウイルス感染症の影響を受け2022年3月まで延長)

研究代表者: 西浦 博
(京都大学大学院医学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究の開始前、大規模流行の予兆の探知や予測には、未知の科学的課題が山積していた。既知の情報や研究手法を有機的に統合する取り組みが極めて不十分であり、技術的かつ社会的に実装をするに十分でなかった。本研究の目的は、感染症の患者発生データに加えて、病原体の遺伝子情報および実験データを含む大規模生物情報を利用したパンデミックの予兆およびインフルエンザ流行の予測を実現し、それらに基づく最も望ましい感染症対策を明らかにすることである。研究の実施概要を図 1 に示す。病原体のゲノム情報分析を主として専門とする伊藤グループ(北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター)はウイルスの系統樹から異種間(トリーブタ間)のインフルエンザ伝播頻度を推定するモデルを確立し、それによってパンデミック発生の予兆を捉えるためのリスクアセスメントの基盤づくりを行った。異種間伝播の頻度推定は、将来的なパンデミックの予兆捕捉を考案する上で鍵となる情報であり、実践的意義の高い研究成果が生み出された。加えて、ヒトの間で流行するインフルエンザのゲノム情報を利用した流行ウイルスと流行度合いの同時の予測に関する基盤モデルの構築に継続して従事してきた。疫学情報の分析を得意にする西浦グループ(北海道大学大学院医学研究院)では、風疹や麻疹(はしか)および新興感染症であるエボラ出血熱やジカ熱、中東呼吸器症候群(MERS)の流行予測をリアルタイムで実施し、患者情報のみに頼らず、ヒト感受性や地理的情報、臨床検査に要する時間の遅れなど多様な情報を加味した上で予測を実装し、その予測可能性の範囲と限界点を明示することができた。また、中野グループ(統計数理研究所)はデータ同化技術を駆使した時空間伝播の捕捉やパラメータ推定を得意にしており、上記の計算量を要する検討に多大な貢献をしたほか、西浦グループとの共同で、風疹やインフルエンザの時空間伝播の大規模予測モデルの実装成果を発表した。統計数理研究所および北海道大学医学部内のクラスタを活用しデータ分析を行い、感染症流行の定量的評価に基づいた感染症対策の策定とその最適化に取り組んだ。実験生物学チーム(東大・佐藤チーム)では、実験医学的検証と背景理論の妥当性評価を行うべく取り組んだ。研究成果は、次第に共同研究として昇華し、ヒト移動データを利用した世界的な流行拡大の予測では、エボラ出血熱やジカ熱のリアルタイム予測の研究成果を発表した。ゲノム情報を用いた研究では、韓国における MERS の伝播ネットワーク再構築の事例研究を展開し、ヒト及び野鳥のインフルエンザ伝播動態における遺伝子配列を利用した感染性の推定を発表した。また、当初より中心的研究の 1 つに据えてきた疫学モデルと遺伝学モデルの統合に伴う集団免疫と流行株の同時の予測に向けて研究基盤(定式化とそれに伴う計算コード)の確立を完了し、その予測可能性について一定の報告をまとめるまでに到達した。延長された令和2年度は、病原体(特にインフルエンザウイルス)の遺伝子データのデータベースを活用して、集団免疫とウイルス進化の同時予測のための研究成果創出を行い、また、令和3年度は疫学モデルの成果取り纏めを通じて新型コロナウイルス感染症の時空間レベルの予測や変異株の置き換え予測の実装研究の発表を行うことができた。

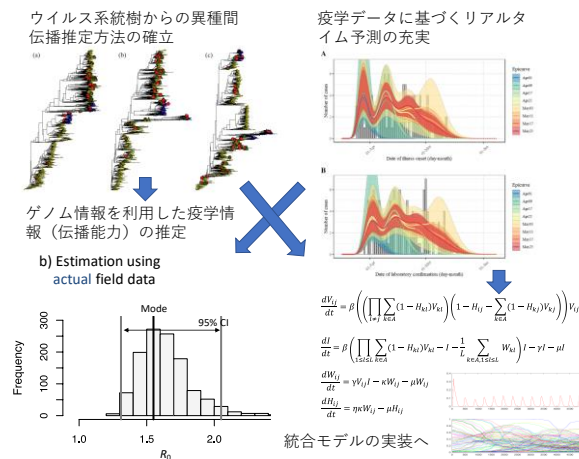


図 1. 研究概要. 疫学・ゲノム情報の統合的分析から推定・予測の実装へ

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 多変量疫学データのリアルタイム分析を通じた致死率の推定と死亡リスクの特定

概要: 2015年, 韓国の複数の医療機関において中東呼吸器症候群(MERS)の集団発生を認めた. 本プロジェクトではリアルタイム推定と予測に特化して流行モデリングに取り組むことを計画していたため, 感染者の死亡リスク(致死率)と死亡のリスク因子(基礎疾患の有無や高齢であること等)をリアルタイムで推定・特定することが可能な統計モデルを開発し, それを韓国の観察データに適用した研究成果を医学トップ誌に発表した.

Mizumoto K, Endo A, Chowell G, Miyamatsu Y, Saitoh M, Nishiura H. Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. *BMC Medicine* 2015;13:228

2. 病原体の遺伝子配列を利用した感染性(基本再生産数)の推定

概要: 従来, 基本再生産数のリアルタイム推定は時系列の疫学的データを用いて行われるが, そういった観察データは必ずしも常に入手可能というわけではない. これまでに病原体の遺伝子配列を利用して系譜を構築することによって基本再生産数を推定する手法が提案されてきたが, 我々は Tajima's D という中立性のメトリックの時間変化を通じて基本再生産数を推定する新たな手法を提案した. 事例研究として 2009年のアルゼンチンにおけるインフルエンザ(H1N1)の観察データを分析し, 基本再生産数は 1.31-2.05 と推定された. ゲノム情報を活用した疫学的推論に関する斬新な研究手法の提案に繋がった.

Kim K, Omori R, Ito K. Inferring epidemiological dynamics of infectious diseases using Tajima's D statistic on nucleotide sequences of pathogens. *Epidemics* 2017; 21:21-29. (doi: 10.1016/j.epidem.2017.04.004)

3. 環境変動とそれに伴う動物生態の動的変化を加味したラッサ熱の予測システムの開発

概要: 毎年, ナイジェリアでラッサ熱のヒト感染を認めるが, 同感染症はげっ歯類からヒトへ波及することが既知であるものの, どうして流行を繰り返すのかメカニズムが十分に把握されてこなかった. 我々はヒトのラッサ熱発生数に加え, げっ歯類の個体群動態と降水量などの環境変動情報を加味した数理モデルを考案した. 分析の結果, 乾季の後に訪れるげっ歯類の繁殖期にヒト伝播のリスクが異常に高くなることを実証した.

Akhmetzhanov AR, Asai Y, Nishiura H. "Quantifying the seasonal driver of transmission for Lassa fever in Nigeria". *Philosophical Transactions of the Royal Society B* vol. 374, No. 1775, 20180268, 2019. DOI: 10.1098/rstb.2018.0268

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. わが国における風疹の時空間伝播の捕捉と空間的予防接種の効果検討

概要: 2012-13年に風疹の流行を認めた後, わが国は1960-70年代生まれ男性を中心に免疫保持者が少ないことを認識していながらも成人の予防接種に踏み込むことができていた. 2018年夏以降, 風疹の流行が再興して都市部を中心に多数の患者発生を認めている. 我々は時空間での風疹伝播を捉えた上で空間的な接種を仮想実験するための予測システムを開発し, 2012-13年の流行を再現した. その結果, 予防接種数が十分な場合は空間的ワクチン接種が有効であることを示すことができた.

Saitoh MM, Nishiura H, Higuchi T. "Reconstructing the transmission dynamics of rubella in Japan, 2012-2013". *PLoS ONE* vol. 13, No. 10, e0205889, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0205889

2. ヒトの国際移動データを用いた世界的なジカ熱流行の予測の実装

概要: 主に2015年以降, ブラジルを起点として南米地域のジカ熱の大規模流行が起こった. その後, 流行は東南アジアでも拡大し, 世界全体で輸入感染者が診断された. 加えて, 妊娠中

のジカウイルス感染と小頭症の因果関係が科学的に示唆されたため、この感染症の流行制御が公衆衛生的に大きな課題として注目されるに至った。本研究では、国固有のジカウイルスの輸入リスクと国内伝播リスクについて、国単位でリスク推定モデルを構築し、実際の観測データを基に推定した研究成果を医学誌に報告した。

Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H. Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. PeerJ. 2016;4:e1904. doi: 10.7717/peerj.1904.

3. 肺ペスト流行データとヒト移動データのリアルタイム分析に基づく世界的流行のリスク推定
概要: 2017年、マダガスカルで罹患率が20世紀以降で最大となった肺ペスト流行を認めた。報告の遅れを加味した数理モデルを用いて、同流行の時間的发展に関するリアルタイム予測を実施した。モデルを観察データに適合した結果、基本再生産数は1.64と推定され、その値には過去の研究成果と比較して大きな差を認めなかった。また同国における出国者数に基づいて肺ペスト症例の国外輸出リスクを推計したところ、2017年8月1日から10月17日までの78日間でその期待値は世界中のあらゆる地域において0.1人未満であった。つまり、ヒト移動データを利用して精緻な国際的な流行拡大の予測を施したところ、「国際的に伝播が拡大するリスクは低い」ということを客観的に証明する貴重な研究に繋がった。これらの研究成果は流行途中でヨーロッパの疫学雑誌 Eurosurveillance に掲載され、関係者の問合せを多数受けたほか、国際学会における発表でも高い評価を得た。

Tsuzuki S, Lee H, Miura F, Chan YH, Jung SM, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. Euro Surveill. 2017 Nov;22(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710.

4. 研究実施最終年度から延長期間にかけての新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関するリアルタイム研究

4.1. 概要: 新たな感染症の流行が観察されたときに、公衆衛生的に最も関心の高い知見として致死率があげられる。中国において報告された累積感染者数や死亡の報告と国外において確定診断された感染者数を基に、発病日から報告までの報告の遅れや、発病日から死亡までの報告の遅れを加味した統計モデルを開発し、cCFR、真の累積感染者数、 R_0 の推定した。2つのシナリオを想定し、1月24日時点における累積感染者数はシナリオ1において6924(95%CI:4885, 9211)、シナリオ2において19289(95%CI:10901,30158)と推定された。またcCFRはシナリオ1において5.3%(95%CI:3.5%, 7.5%)、シナリオ2において8.4%(95%CI:5.3%, 12.3%)と推定された。最後に R_0 はシナリオ1において2.1(95%CI:2.0, 2.2)、シナリオ2において3.2(95%CI:2.7, 3.7)と推定された。これらの推定結果から、COVID-19には世界的なパンデミックの可能性が十分あることが示唆された。本研究は知見が少なかった流行初期のリアルタイム研究であることから、世界的にも評価されており、これまでに計300回引用されている。

Jung SM, Akhmetzhanov AR, Hayashi K, Linton NM, Yang Y, Yuan B, Kobayashi T, Kinoshita R, Nishiura H. Real-Time Estimation of the Risk of Death from Novel Coronavirus (COVID-19) Infection: Inference Using Exported Cases. J Clin Med. 2020 Feb 14;9(2). doi: 10.3390/jcm9020523

4.2. 概要: 新型コロナウイルス感染症の流行が進むにつれ、同感染症の伝播は人口密度やヒト移動率、コンプライアンスなどによって大きく左右されるメカニズムがわかってきた。本研究では気温、Google mobilityによる行楽のためのヒト移動率、流行に対するリスク認識を利用すると、各時刻で1人の感染者あたりが生み出す2次感染者数の平均値を意味する実効再生産数の推定が実施可能であることを明らかにした。従来株の流行中、2020年8月31日の日本国内の都市部における観察データを Learning data に利用するだけで9月1日から年明けまでの実効再生産数を概ね捕捉することができた。

Jung SM, Endo A, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Predicting the effective reproduction number of COVID-19: Inference using human mobility, temperature, and risk awareness. Int J Infect Dis. 2021 Oct 7;S1201-9712(21)00794-3. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.007.

4.3. 概要:新型コロナウイルス感染症の流行が進むにつれ、進化速度がインフルエンザウイルスと比較して緩徐な SARS-CoV2 においても変異株が出現した。変異株の共通する特徴は、感染性が従来株より高く、また、抗原性を変化させて獲得免疫メカニズムから回避する仕組みを兼ね備えていることである。本研究では日本における変異株スクリーニングのデータを基に、デルタ株による置き換え速度を予測し、デルタ株が優勢になるタイミングが東京オリンピックに先立って到来することを予測した。同モデルは疫学モデルと遺伝学モデルの融合研究の1つの昇華した形として北海道大学の伊藤グループと京都大学の西浦グループから発表された。

Ito K, Piantham C, Nishiura H. Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021. *Euro Surveill.* 2021 Jul;26(27):2100570. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100570.

< 代表的な論文 >

Tsuzuki S, Lee H, Miura F, Chan YH, Jung SM, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. *Euro Surveill.* 2017 Nov;22(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710.

Kim K, Omori R, Ito K. Inferring epidemiological dynamics of infectious diseases using Tajima's D statistic on nucleotide sequences of pathogens. *Epidemics* 2017; 21:21-29. doi: 10.1016/j.epidem.2017.04.004

Akhmetzhanov AR, Asai Y, Nishiura H. “Quantifying the seasonal driver of transmission for Lassa fever in Nigeria”. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* vol. 374, No. 1775, 20180268, 2019. doi: 10.1098/rstb.2018.0268

Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H. Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. *PeerJ.* 2016;4:e1904. doi: 10.7717/peerj.1904.

Jung SM, Akhmetzhanov AR, Hayashi K, Linton NM, Yang Y, Yuan B, Kobayashi T, Kinoshita R, Nishiura H. Real-Time Estimation of the Risk of Death from Novel Coronavirus (COVID-19) Infection: Inference Using Exported Cases. *J Clin Med.* 2020 Feb 14;9(2). doi: 10.3390/jcm9020523

Jung SM, Endo A, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Predicting the effective reproduction number of COVID-19: Inference using human mobility, temperature, and risk awareness. *Int J Infect Dis.* 2021 Oct 7;S1201-9712(21)00794-3. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.007.

Ito K, Piantham C, Nishiura H. Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021. *Euro Surveill.* 2021 Jul;26(27):2100570. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100570.

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「疫学モデリング」グループ (※ ※※)

研究代表者: 西浦 博 (北海道大学大学院医学研究院、教授)

研究項目

- ・ 疫学データ・移動データの収集と分析
- ・ 予測・予兆の実現を想定した疫学モデルの定式化
- ・ リアルタイム予測、特に移動データを加味したモデルの実装
- ・ 予兆の探知、特にパンデミックのリスク評価
- ・ 感染症対策の有効性分析

② 「遺伝学モデリング」グループ (※)

主たる共同研究者: 伊藤 公人 (北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター、教授)

研究項目

- ・ 遺伝学モデルと疫学モデルの融合
- ・ ミクロ情報を用いたマクロ流行動態のモデル実装
- ・ リアルタイム予測、特に系統動態のモデル化
- ・ インフルエンザのモデル統合
- ・ 予兆の探知、特に疫学モデルグループと共同でリスク評価モデルの構築

③ 「データ同化研究」グループ (※)

主たる共同研究者: 中野 慎也 (情報・システム研究機構 統計数理研究所、准教授)

研究項目

- ・ 遺伝情報およびヒト移動情報を加味した流行リアルタイム予測 (データ同化技術適用)
- ・ 推定・同化のための実装と並列計算の実施
- ・ 予兆による早期封じ込めのモデル化
- ・ 流行予測の社会実装

④ 「ウイルス学実験」グループ

主たる共同研究者: 佐藤 佳 (東京大学医科学研究所、准教授)

研究項目

- ・ 伝播実験の実施
- ・ 病原体マイクロ情報がマクロ現象に果たす機能解明と検証
- ・ 伝播実験の研究デザイン
- ・ 伝播を規定すると考えられる遺伝子配列の有用性検討

(※は 1 年追加支援期間、※※はさらに新型コロナウイルス感染症影響に対する延長支援期間の体制)

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

① Alex Vespignani (ノースイースタン大学、教授)

- ・ 移動を加味したモデルの定式化研究

② Matteo Chinazzi (ノースイースタン大学 Alex Vespignani 研究室、研究員)

- ・ エボラ出血熱の航空機移動を介した世界への拡散に関する分析・定式化

③ Gerardo Chowell (ジョージア州立大学、教授)

- ・ 移動を加味したモデルの分析手法の構築
- ・ 新興再興感染症リアルタイム予測研究

- ④ Yiming Shao (カーネギーメロン大学、教授)
 - ソーシャルメディアを利用したインフルエンザ流行の予測
 - National Science Foundation 共同研究を通じた Deep Learning の感染症予測への活用
- ⑤ Trevor Bedford (フレッドハッチンソン癌研究センター、主任研究官)
 - 系統樹情報を活用した集団免疫度の把握と進化動態の分析
 - インフルエンザの予防接種に関する流行株の予測手法の開発
- ⑥ Jessica Metcalf (プリンストン大学、准教授)
 - 疫学データに加えて血清データを加味したモデリング
 - 時系列および空間情報の感染症制御への積極的活用
- ⑦ Jonathan Dushoff (マックマスター大学、教授)
 - エボラ出血熱の自然史に着目した伝播メカニズムの捕捉
 - 世代時間情報に関する統計学的推定と数理的問題の記述