

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「異分野融合による新型コロナウイルスを
はじめとした感染症との共生に資する技術基盤の
創生」
研究課題「超高感度ウイルス計測に基づく感染症
対策データ基盤」

研究終了報告書

研究期間 2021年02月～2024年03月

研究代表者：有田 正規
(情報・システム研究機構 国立遺伝学
研究所 教授)

s §1 研究実施の概要

(1)実施概要

ポスト・コロナ社会における種々の新興・再興感染症対策に向けた、情報基盤技術の整備をめざした。公共リポジトリ DDBJ を軸として、化学、生物学、環境科学、工学、計算科学の研究者に加え社会科学系の研究者が参加した。具体的には以下の7グループで構成した。

- 1. 有田班(ROIS:研究代表):** チーム全体より取得されるデータを「COVID-19 データポータル JAPAN」および DDBJ に登録・公開した。また、社会科学的な側面も重視し、ステークホルダー間の信頼関係の構築に関する法的な整理、市民(国民)への情報発信と説明方法、国際的な連携体制の構築に関する議論も実施した。
- 2. 松浦班(産総研):** 高感度かつ高精度の PCR 技術を用いて新型コロナウイルス RNA を1分子レベルから増幅・検出を可能とする超高感度技術を開発した(現行法に対して約 100 倍の高感度化)。さらに長期保存安定性も備えた独自技術として実用化を検討している。都市環境におけるウイルス検出を進める各班とも本技術を共有した。
- 3. 阿部班(新潟大):** 日本国内での新型コロナウイルス流行株ゲノムを継続的に観測し(ゲノムサーベイランス)、日本国内で初出現し、感染拡大が懸念される亜系統としてデルタ株 AY.29 および4つのオミクロン株 BA.2.3.1、BA.2.3.11、BF.22、BQ.1.1.70 を PANGO 命名委員会へ提案、採用された。PANGO 命名委員会への新規系統を提案する国内研究者は少なく、新型コロナウイルスゲノム研究コミュニティに対し日本のプレゼンスを示した。
- 4. 大森班(北大):** 新興感染症(COVID-19)の流行に基づく行動変容として、宿泊施設予約のキャンセル動向を解析し、人間は陽性者数の対数値をもとにキャンセル行動をとることを明らかにした。数理モデルを用いて、新興感染症流行におけるキャンセル率の予測を可能にした。
- 5. 本多班(金沢大):** 下水におけるウイルス濃度分析を多くの試料で実施し、新型コロナウイルス遺伝子検出する最適手法を見出した。国内3都市4下水処理場での継続的下水ウイルス濃度分析を通して、無症状者など未診断の感染者数予測およびイベント等による市外からの感染者流入の検出を可能にした。
- 6. 鈴木班(慶大):** 国際コンソーシアム MetaSUB と連携し、ウイルスを含むマイクロバイーム(微生物群集とその遺伝子の総体)の検出を進めた。東京 2020 オリンピック・パラリンピック期間に世界同時サンプリングを実施し、マイクロバイームの都市間差や季節変動を明らかにした。
- 7. 植竹班(北大):** 高流量エアロゾル採取方法においてキット、試薬、サンプリング条件が RNA の回収効率に与える影響を調べ、SARS-CoV-2 検出のプロトコル最適化を実施した。特にバッファ一選択や攪拌が RNA に深刻なダメージをもたらすこと、乾燥の影響は強くないことを明らかにした。

総じて、松浦班による新規の超高感度ゲノム増幅技術を活用し、様々な都市環境(公共スペース/鈴木班、下水/本多班、空気/植竹班)からのウイルス検出およびゲノム解読の技術を確立した。それらデータの公開を通じて広く研究者が利用しやすい環境を構築し(有田班)、ゲノム解析による感染性予測(阿部班)や、数理モデル解析による流行予測(大森班)を実施した。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 超高感度の RT-PCR 技術を開発し、現行法に対して約 100 倍の高感度化を達成

松浦班・有田班で開発した、無機ナノ空間材料(メソポーラスシリカ)に DNA 増幅酵素を吸着・固定化する技術により、酵素の安定化および酵素周辺の反応環境の精密制御を達成した。核酸増幅技術 Mesoporous Silica-Enhanced PCR (MSE-PCR) 法を開発した。

2. 国内新型コロナウイルス亜系統サーベイランスによるデルタ株 AY.29、オミクロン株 BA.2.3.1、BA.2.3.11、BF.22、BQ.1.1.70 の発見と命名

阿部班・有田班で静岡県をはじめとする日本国内株を対象としたゲノムサーベイランスを実施した。日本国内で初出現し、感染拡大が懸念される亜系統を Japan COVID-19 Open Data Consortium 名義で PANGO 命名委員会へ提案、登録した。

3. 宿泊施設の予約・キャンセル状況データから人間の行動変容パターン抽出

大森班は、時々刻々と変化する新興感染症流行状況に対する人間の行動変容を旅行における宿泊施設の予約・キャンセルデータから解析した。旅行キャンセルは陽性者数の対数をもとに行動が変化することを定量的に明らかにした。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. MSE-PCR 法の製品化検討

松浦班は、上記 MSE-PCR 法が酵素反応の高感度・高精度のみならず、冷凍(−80℃)から冷蔵(4℃)、さらには常温(20℃)に至るまで幅広い温度域で固定した酵素を長期安定保存(〜70日間)できることを確認した。既存の PCR 増幅酵素には無い高感度・高精度・長期保存安定の独自技術の製品化を検討している。

2. 地方自治体による下水サーベイランス実証事業の実施や民間企業への技術移転

本多班は、下水中の SARS-CoV-2 濃度の不均一性や天候による流量変動に起因するばらつきを抑えるべく、移動平均による平滑化や下水流量による標準化方法を検討し、全数把握の新規感染者数と高い相関を得られる手法を開発した。当該サーベイランス手法を COVID-19 感染状況トレンドの早期把握手段として地方自治体や民間企業に技術移転した。

< 代表的な論文 >

1.

MSE-PCR 法

S Matsuura, T Baba, T Ikeda, K Yamamoto, T Tsunoda, A Yamaguchi “Highly Precise and Sensitive Polymerase Chain Reaction Using Mesoporous Silica-Immobilized Enzymes,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, Vol.14, No.26, pp.29483–29490, 2022

2.

RNA ウイルスを高感度に検出するため共存する細胞由来 rRNA の除去方法

Y Shiwa, T Baba, MA Sierra, JK Kim, CE Mason, H Suzuki, “Evaluation of rRNA depletion methods for capturing the RNA virome from environmental surfaces,” *BMC Res Notes*, vol. 16, no. 1, p. 142, Jul 7, 2023

3.

新興感染症の流行に対する行動変容の意思決定過程の推定

K Ito, S Kanemitsu, R Kimura, R Omori ”Future behaviours decision-making regarding travel avoidance during COVID-19 outbreaks,” *Scientific reports*, 12(1), 19780, 2022

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 有田班

研究代表者: 有田 正規 (情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所・生命情報 DDBJ センター・教授 センター長)

研究項目

1. 感染症検出・解析データ基盤整備

- 公共データベースの基盤整備
- 社会データとしての取り扱いに関する基盤整備

② 松浦班

主たる研究分担者: 松浦 俊一 (産業技術総合研究所・化学プロセス研究部門・主任研究員)

研究項目

2. 増幅検出の超高感度化および高精度化

- PCR 法を基にした超高感度化および高精度化
- LAMP 法を基にした超高感度化および高精度化

③ 鈴木班

主たる研究分担者:鈴木 治夫(慶應義塾大学・環境情報学部・准教授)

研究項目

3. 環境からの検出およびゲノム解析
 - 社会からの検出およびゲノム解析

④ 阿部班

主たる研究分担者:阿部 貴志(新潟大学・工学部・教授)

研究項目

4. 感染症のゲノム変異解析
 - データベースと環境中からのゲノムデータを用いた変異検出解析
 - 新規ウイルスゲノム網羅的探索

⑤ 大森班

主たる研究分担者:大森 亮介(北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・准教授)

研究項目

5. 感染症検出・解析データ基盤整備
 - 感染数理モデル解析

⑥ 本多班

主たる研究分担者:本多 了(金沢大学・地球社会基盤学系・教授)

研究項目

6. 環境からの検出およびゲノム解析
 - 下水からの検出およびゲノム解析

⑦ 植竹班

主たる研究分担者:植竹 淳(北海道大学・北方生物圏フィールド科学センター・准教授)

研究項目

7. 環境からの検出およびゲノム解析
 - 空気中からの検出およびゲノム解析

(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

有田班で整備を進める DDBJ は国際塩基配列データベース連携 INSDC (International Nucleotide Sequence Database Collaboration)を欧州の EBI、米国の NCBI と実施している。また、「COVID-19 データポータル JAPAN」は欧州の COVID-19 Data Portal と連携して国内研究データの共有を推進している。

阿部班および慶應義塾大学病院がとりまとめる大学病院連合と協力して、学術コンソーシアム“Japan Covid-19 Open Data Consortium”を結成し SARS-CoV-2 ゲノム情報を INSDC へ登録するための協力体制を構築した。さらに、CREST コロナ基盤内でのチーム間連携として、千田チームの中川グループと SARS-CoV-2 ゲノム解析を実施した。日本における第2～5波の県単位ゲノム追跡情報を可視化したツール HaploGraph は前出の“COVID-19 データポータル JAPAN”から公開している(“SARS-CoV-2 HaploGraph”)。また井元チームの井元グループとは SARS-CoV-2 ゲノム解析において協力した。

鈴木班は、国際コンソーシアム MetaSUB (Metagenomics and Metadesign of the Subways and Urban Biomes, metasub.org) と連携して、都市の人工環境(公共交通機関、大学の施設など)における新型コロナウイルスを含むマイクロバイオーム(微生物群集とその遺伝子の総体)の検出を進

めている。

本多班は、自治体との連携により下水試料の提供を受け、下水サーベイランスに関して企業への技術指導を実施した。国内外の大学研究者とも下水サーベイランスの技術開発に関する連携関係を構築している(富山県立大学、オーストラリア・ウーロンゴン大学など)。2024年5月には産学連携して下水サーベイランスの効果を確認したプレスリリース「下水サーベイランスにより従来の疫学調査で未確認だった新型コロナウイルス変異株を検知」を発出した。

植竹班は、海外の大学の研究者と空気からのウイルス検出の技術開発に関して連携している(米コロラド州立大学、シンガポール・南洋理工大学など)。

松浦班では、JST 新技術説明会を通じて数社からの問い合わせを受け、秘密保持契約を締結するなどして開発技術の活用を検討中である。