

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「Preclinical 層別化に基づく新たなデータ
駆動感染症制御戦略の創出」

研究終了報告書

研究期間 2021年02月～2024年03月

研究代表者：川上 英良
(理化学研究所 先端データサイエンス
プロジェクト チームリーダー)

§1 研究実施の概要

(1)実施概要

本プロジェクトでは、感染症の発症前状態の層別化と個別性・時間を考慮した予測の Proof of Concept (PoC) を達成し、ポストコロナ時代の新たな感染症制御戦略の創出を目指して、異分野融合型の研究を推進した。

- **金田グループ**が中心となり、社会 PCR、ワクチンセンター、大学病院、市中クリニックを通じて 3000 検体以上の唾液標本と臨床情報を収集するなど、世界最大規模の唾液コホートを構築した。臨床検体・情報を取得するための自治体・医療機関との連携体制の構築も特筆すべき成果と考えられる。パンデミック下において、自治体・医療機関が逼迫しており、当初思うように標本、情報収集が進まなかった。本プロジェクトで確立した社会 PCR の実施や検体取得・情報収集を行う人材の提供によって、自治体・医療機関への負担を低減しながら大規模な標本、情報収集を行うスキームは、今後の感染症や他疾患の臨床研究においても活用が期待される。唾液検体からの核酸抽出、RNA-seq ライブラリ作製については、自動分注システムを用いた迅速、低コスト、大規模化を行った。
- **佐藤グループ**は発症と重症化に関連するウイルス因子の探索を目的として、出現が続く新型コロナウイルス変異株の迅速な性状解析を実施し、顕著な成果を New England Journal of Medicine 誌、Nature 誌、Cell 誌に佐藤が corresponding author として立て続けて発表した。世界に先駆けた迅速な変異株解析が実施できた背景として、ゲノム疫学データベースをリアルタイムにモニタリングし、全ての変異株の実効再生産数を計算する「再生産監視システム」の存在が大きい。次期流行株を超早期に捕捉するシステムは、ワクチン・薬剤開発の観点からも社会・経済に波及が期待できる。また、The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium を佐藤が組織し、国内外のウイルス研究者のネットワークが構築されたことで、今後のウイルス研究の大幅な進展が期待される。
- **中岡グループ**は集団内での個体差(多様性)を考慮した数理疫学モデルの開発を行った。千葉県 の病院へ入院した中等症・重症者数の推移を予測する個体ベースシミュレーション、感染者数と接触歴の情報を用いてハイリスクな集団推定手法など、数理モデルとシミュレーションを駆使した拡張性の高いモデルを開発した。中等症・重症者数予測モデルは病院や地方自治体の必要ベッド数の推定に有用で、医療資源の管理と最適化が期待できる。感染者数と接触歴に基づくハイリスク集団推定は、国立国際医療研究センター (NCGM) が開発したかぜレコアプリへの組み込みも行うなど社会実装も進めている。また、エネルギーランドスケープ分析を、環境要因を含む形で拡張するなど、本プロジェクトにおける数理・機械学習の理論的基盤を支え、発展させたことも重要な貢献である。
- **川上グループ**は高次元データの汎用的な次元圧縮手法、機械学習生存時間解析を用いた経時的リスク評価法といった数理・統計モデルと機械学習を融合した手法の開発・応用を行い、データ駆動型の感染症研究を推進した。本研究で用いた数理・機械学習手法はワークフローもしくはパッケージの形で整備し、オープンソースソフトウェア (OSS) として公開している。機械学習生存時間解析について、COVID-19 の臨床データに基づく PoC を行うとともに、特許出願を行い富士通および東京品川病院と共同で汎用的な呼吸器疾患のリスク評価システムとしての開発を進めている。臨床データに基づく重症化・死亡の早期予測、唾液 RNA に基づく COVID-19 発熱の早期予測といった PoC も達成したことで、予防・予測医療の実現に向けて大きく前進したと考えられる。川上は多くの招待講演・特別講演において、発症・重症化の未然予測というコンセプトの紹介を行い、国内外の企業・医療機関・自治体との共同研究ネットワークを構築した。

このように、異なる高度な専門性を有する4つのグループが有機的に連携することで、臨床・実験・理論・社会をつなぎ、当初の「個人ごとの発症・重症化リスクを発症前に評価する方法を開発する」という目的を達成することができた。

本プロジェクトを通じて、パンデミックという未知の事態の中で各自が手探りで研究の方向性を模索し、国内外の連携体制や研究スキームを確立したことが、今後の感染症や他疾患の臨床研究にも活きる財産であり、最大の成果である。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 大規模唾液検体収集と唾液中 RNA の網羅的計測

概要:自治体、医療機関と連携した標本採取、情報収集を進め、社会 PCR、ワクチンセンター、大学病院、市中クリニックから 3000 検体以上の唾液標本と臨床情報を収集した。唾液コホートとしては世界最大規模であり、リソースとしての基礎研究への貢献も期待できる。唾液検体からの核酸抽出、RNA-seq ライブラリ作製について、自動分注システムを用いた迅速、低コスト、大規模化を行った。

2. 世界に先駆けた SARS-CoV-2 変異株解析

概要:発症と重症化に関連するウイルス因子の探索を目的として、出現が続く新型コロナウイルス変異株の迅速な性状解析を実施した。具体的には、日本の第 5 波、第 6 波の原因となってデルタ株、オミクロン株の性状を世界に先駆けて解明し、いずれも Nature 誌に佐藤が corresponding author として発表した。さらに、オミクロン BA.2、BA.4 および BA.5 の性状を世界に先駆けて解明し、いずれも Cell 誌に佐藤が corresponding author として発表した。

3. 唾液 RNA の網羅的解析

概要:発熱外来において取得した唾液 501 検体の RNA-seq データの解析によって、ワクチン接種、PCR 検査結果、COVID-19 の症状と有意に関連する唾液中のヒトおよび微生物由来 RNA を網羅的に同定した。さらに、唾液 RNA に基づく COVID-19 の発熱予測モデルを開発した。唾液 RNA に基づく疾患の検知、予後予測は、近年慢性疾患を中心に進んでいるものの、COVID-19 における大規模な解析は行われておらず、世界に先駆けた成果である。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 発症・重症化の未然予測というコンセプトの提案

概要:2022 年度のサイトビジットの総括・アドバイザー フィードバックコメントにもあったように、「発症前からのデータが重要である点は、強調してもし過ぎることはない」。本プロジェクトにおいて、発症前検体・データの大規模収集、発症・重症化などのイベントを早期検知するための数理・機械学習手法の整備・開発を行った。臨床データに基づく重症化・死亡の早期予測、唾液 RNA に基づく COVID-19 発熱の早期予測といった PoC も達成したことで、予防・予測医療の実現に向けて大きく前進したと考えられる。川上は多くの招待講演・特別講演において、発症・重症化の未然予測というコンセプトの紹介を行い、企業・医療機関・自治体との共同研究ネットワークを構築した。

2. 自治体・医療機関との連携体制の構築

概要:本プロジェクトにおいて最も大変だったのが臨床検体・情報を取得するための自治体・医療機関との連携体制の構築であった。特にパンデミック下において、自治体・医療機関が逼迫しており、臨床検体・情報を取得するための人的リソースが全く確保できていなかった。本プロジェクトでは社会 PCR の実施や検体取得・情報収集を行う人材の提供を行うことで、自治体・医療機関への負担を低減しながら多くの検体収集を行った。このような連携体制は、今後の感染症や他疾患の臨床研究にも活用できると期待される。

3. 数理・機械学習手法のワークフロー化とパッケージ化

概要:非負値行列・テンソル因子分解、ランドスケープ分析、機械学習生存時間解析といった、本研究で用いた数理・機械学習手法をワークフローもしくはパッケージの形で整備し、プロトコル論文を出版するとともにオープンソースソフトウェア (OSS) として公開している。これらの取り組みにより、今後同様の解析を行う研究者が手法導入のコストを大幅に減らすことができ、解析手法の普及につながると考えられる。

<代表的な論文>

1. "Detecting time-evolving phenotypic components of adverse reactions against BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine via non-negative tensor factorization", *iScience*, 25(10) 105237-105237, 2022

概要: 千葉大学ワクチンセンターで得られた SARS-CoV-2 mRNA ワクチン副反応データにテンソル分解を適用することで、副反応の種類・強度の時間変化を 4 つの成分に分解し、そのうち全身性の反応に対応する 1 成分の値のみが、ワクチン接種後の血清抗体価と強い正の相関を示すことを明らかにした。テンソル分解は経時的データやシングルセル RNA-seq を含む幅広いデータに適用可能であり、特徴の数がサンプル数より圧倒的に多い多層オミクス情報の次元圧縮に汎用的に使えることが期待される。

2. "Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike", *Cell*, 185(12) 2103-2115, 2022

概要: ゲノム疫学データベースをリアルタイムにモニタリングし、全ての変異株の実効再生産数を計算する「再生産監視システム」を開発し、佐藤が主宰する The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium を通じて国内外のウイルス研究者と連携することで、世界に先駆けた変異株解析を実施した。本論文では、オミクロン株はスパイクタンパク質の開裂効率がきわめて低く、ワクチンによる中和抗体がほぼ効かないことを実証した。

3. "Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum", *New England Journal of Medicine*, vol. 385, No. 25, 2397-2399, 2021

概要: パンデミックへの影響が危惧されていたミュー株について、SARS-CoV-2 感染やワクチン接種によって誘導される抗体に対する感受性を評価した。本プロジェクトの金田と佐藤の連携体制を活用して、千葉大学病院およびワクチンセンターから迅速に血清検体を収集し、ウイルス中和アッセイを行い、ミュー株が血清による中和に対して高い耐性を示すことを実証した。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

データ駆動数理解析グループ

研究代表者: 川上 英良 (理化学研究所・情報統合本部・先端データサイエンスプロジェクト・チームリーダー)

研究項目

- 多層オミクス情報の次元圧縮と層別化
- 機械学習生存時間解析による発症・重症化リスク評価
- 個別化感染制御戦略の策定
- エネルギーランドスケープ分析、機械学習生存時間解析のソフトウェア化

多層オミクス解析グループ

主たる共同研究者: 金田 篤志 (千葉大学・大学院医学研究院 分子腫瘍学・教授)

研究項目

- サンプルと背景情報の収集
- 多層オミクス計測
- トランスクリプトーム-エピゲノム統合解析

システムウイルス学グループ

主たる共同研究者: 佐藤 佳 (東京大学・医化学研究所・教授)

研究項目

- 微生物叢遺伝子の網羅的検出
- ウイルス感受性関連因子の実験的検証

感染症数理モデルグループ

主たる共同研究者：中岡 慎治（北海道大学・大学院先端生命科学研究院・准教授）

研究項目

- 個体ベース数理疫学モデルの開発
- 流行動向シミュレーション

(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

- ・ 川上が企画・概論を担当した実験医学特集「感染症のデータサイエンス」において、井元チーム・岡田グループの南宮、岡田が COVID-19 の宿主因子の探索をテーマに各論を執筆。
- ・ 機械学習生存時間解析を用いた重症化・死亡の早期予測について、川上グループが中心となり富士通および東京品川病院と共同で医療システム開発を進めた。
- ・ 金田グループを中心に、千葉県内の自治体、医療機関と連携した標本採取、情報収集ネットワークを構築した。
- ・ ネットワークやゲーム理論に基づく世界トップクラスの社会行動科学研究を行っているカリフォルニア大学ロサンゼルス校の研究者と連携し、本プロジェクトで進めてきた個人ごとの発症・重症化リスク評価を用いてどのように社会的介入を行うかを議論した。
- ・ フィンランド国立保健福祉研究所 (THL) が保有する COVID-19 患者の臨床データを用いた重症化・死亡予測を行い、日本での解析結果と比較することで、COVID-19 による死亡率・重症化率の国別の差の要因を探った。また、海外の医療データを用いるにあたって、高いセキュリティ環境で臨床データを体系的に共有できるシステムを提供する BC platform との意見交換も実施し、多国間での国際共同研究を進める上でのデータ環境整備を行った。
- ・ 佐藤グループは The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium を主宰し、国内の SARS-CoV-2 変異株解析を主導するとともに、イギリスの G2P-UK と共同研究を行い、顕著な成果を Nature 誌、Cell 誌に立て続けて発表した。