

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H04845

研究課題名(和文) 遺伝子配列に刻まれた宿主と病原体の攻防を読み解くビッグデータ生態学の創成

研究課題名(英文) Big data ecology for understanding host-pathogen interaction from sequence data

研究代表者

岩見 真吾 (Iwami, Shingo)

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：90518119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ハイブリッド力学系により記述された数理モデルおよびその理論(理論生態学)とビッグデータに値する情報として蓄積しつつある病原体の遺伝子配列情報(感染症疫学)を、データ同化の手法(計算機科学)により融合させる事で感染症の流行を予測する研究を実施した。開発したハイブリッド力学系による数理モデルとコンピュータシミュレーションを用いて、現代まで蓄積されている季節性A型インフルエンザの遺伝子配列データを解析した。生態学で歴史的に用いられる個体群動態の理論とデータ同化の手法を相補的に融合させる事で、データの再現性と将来予測の双方にブレークスルーを起こす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

課題実施期間中に、COVID-19が出現したことを受け、開発したアプローチを発展させて、SARS-CoV-2の進化動態を予測する進化シミュレータの開発にも着手した。早期の流行予測により、医療体制の整備、個人保護具・抗ウイルス薬の最適配分、被害規模の推定等が可能になれば、感染症対策を大きく改善する事に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to predict the prevalence of infectious diseases by combining a mathematical model and its theory (theoretical ecology) described by a hybrid dynamical system with gene sequence information of pathogens (infectious disease epidemiology), which is accumulating as information worthy of big data, using a data assimilation method (computer science). Using a mathematical model and computer simulation based on the developed hybrid dynamical system, we analyzed the gene sequence data of seasonal influenza A that have been accumulated up to the present day. The complementary fusion of the theory of population dynamics and data assimilation methods historically used in ecology suggested the possibility of making breakthroughs in both data reproducibility and future prediction.

Translated with [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (free version)

研究分野：数理生物学

キーワード：数理モデル シミュレーション データ解析

## 1. 研究開始当初の背景

1980年世界保健機構が天然痘の根絶を声高らかに宣言し、感染症はもはや人の手によって制御できるモノであると思込んでいた。しかし、その後、HIVやSARS、新型インフルエンザ等が出現し、瞬く間に全世界に広がり、感染症の時代を迎えた。医療体制や防疫体制も整った2014年でさえ、西アフリカはエボラ禍に見舞われ、日本ではデング熱が流行し始めている。これらの新興・再興感染症に対しては、ワクチンはおろか、その治療法も存在しない。私達に残された手段は、表面的な症状の消失あるいは緩和を目的とする対処療法のみとなっている。今後、これら感染症の流行を阻止し、制御するために重要な課題の一つは、それらの「予測」である。そして、予測を行うにはウイルス進化を駆動する要因を探らなければならない。例えば、交差免疫は流行株に対する免疫応答の副産物として流行株に"近い"型をもつ株の感染も予防する。従って、流行株に型が似ている変異株は流行しにくい。免疫はヒトの中に履歴が残るため(免疫記憶)、前年だけではなく、過去に流行した株に近い変異株もまた流行しにくくなる。この交差免疫と免疫記憶によって、ウイルス型の進化の方向性が規定される可能性がある。

現在、ビッグデータに値する情報として病原体の遺伝子配列情報が蓄積しつつある。また、ビッグデータの活用を可能にするための統計的手法や超大規模計算を実行できる計算環境も整いつつある。真に我々の社会に役立つこの流行予測を実現するために欠けているピースは、データ解析を効果的に行うための数理モデルと遺伝子配列に刻まれた病原体と宿主の進化的攻防を読み解き、予測する生態学理論である。「生態学」が感染症による恐怖から人々を救う事に貢献できるのであれば、生物学分野のエポックメイキングな研究になる。本研究により、ビッグデータの取り扱いを可能にする生態学の新しい研究分野が開拓されていく事を注釈しておく。

## 2. 研究の目的

本研究は、ハイブリッド力学系により記述された数理モデルおよびその理論とビッグデータに値する情報として蓄積しつつある病原体の遺伝子配列情報を、データ解析の手法により融合させる事で感染症の流行を予測する極めて新規性の高い研究である。社会的ニーズに対応する感染症の流行予測を達成するためには、本研究の実現が希求されている一方で、国内はもとより、国外においても未だそれには至っていない。

まず、基礎研究としては以下の目的がある：病原体と宿主の進化的攻防を背景とした理論研究は盛んに行われてきた。しかしこれらの研究の多くは“理論研究”にとどまり、そのデータ解析への適用は極めて限定的であった。本課題ではハイブリッド力学系による数理モデルとコンピュータシミュレーションを開発し、現代まで蓄積されている季節性A型インフルエンザの遺伝子配列データを解析した。そして翌年度の流行株予測を実現する。これまで季節性インフルエンザの流行動態を考える場合、ウイルスの多流行株やそれに対する宿主の感染履歴・免疫記憶を網羅的に記述する個体ベースシミュレーション(IBM)と呼ばれる手法が多く用いられてきた。IBMは数式で書き下せないレベルの現象を捉えるための唯一の方法であるが、ビッグデータを活用したデータ解析を考えた局面では、その膨大な計算時間という制約により現実的なアプローチではない。ここで開発したアプローチはこの点を大きく改善した。また、従来のインフルエンザの遺伝子配列データを用いた研究は、本質的に統計モデルを駆使したバイオインフォマティクス研究であった。これらの研究では「データの再現性」に優れている一方で、「将来予測」という観点では懐疑的である事が指摘されている。本課題では、生態学で歴史的に用いられる個体群動態の理論とシミュレーションの手法を相補的に融合させる事で、データの再現性と将来予測の双方にブレークスルーを起こす。

次に、応用研究として以下の目的がある：提案したアプローチは、季節性インフルエンザへの適応に限定されない。同様の病原体の遺伝子情報が蓄積されれば、任意の感染症の流行予測を実現する事も可能になる。本研究を通して確立するノウハウを発展すれば、将来的には国内におけるデングウイルスを対象とした「流行予測システム」の構築が期待できる。インフルエンザウイルスと同様、抗原性を決定するタンパク質構造に関わる配列はヒトの免疫圧に極めて鋭敏に応答するため、それを逆手に取る事で今後流行するウイルスの遺伝子型を捕捉する事が可能になる。早期の流行予測により、医療体制の整備、個人保護具・抗ウイルス薬の最適分配、被害規模の推定等が可能になれば、感染症対策を大きく改善する事に貢献できる。

## 3. 研究の方法

1927年にKermakとMcKendrickによって提案され、現在でも感染症流行を記述する数理モデルとして用いられているKermak-McKendrickモデル(KMモデル)を用いる。ある時刻 $t$ の感受性者数を $S(t)$ 、感染者数を $I(t)$ 、免疫保持者数を $R(t)$ で表せば、KMモデルは $S'(t) = -\beta S(t)I(t)$ 、 $I'(t) = \beta S(t)I(t) - \nu I(t)$ 、 $R'(t) = \nu I(t)$ となる。基本再生産数(2次感染者数の期待値、ウイルスの適応度)

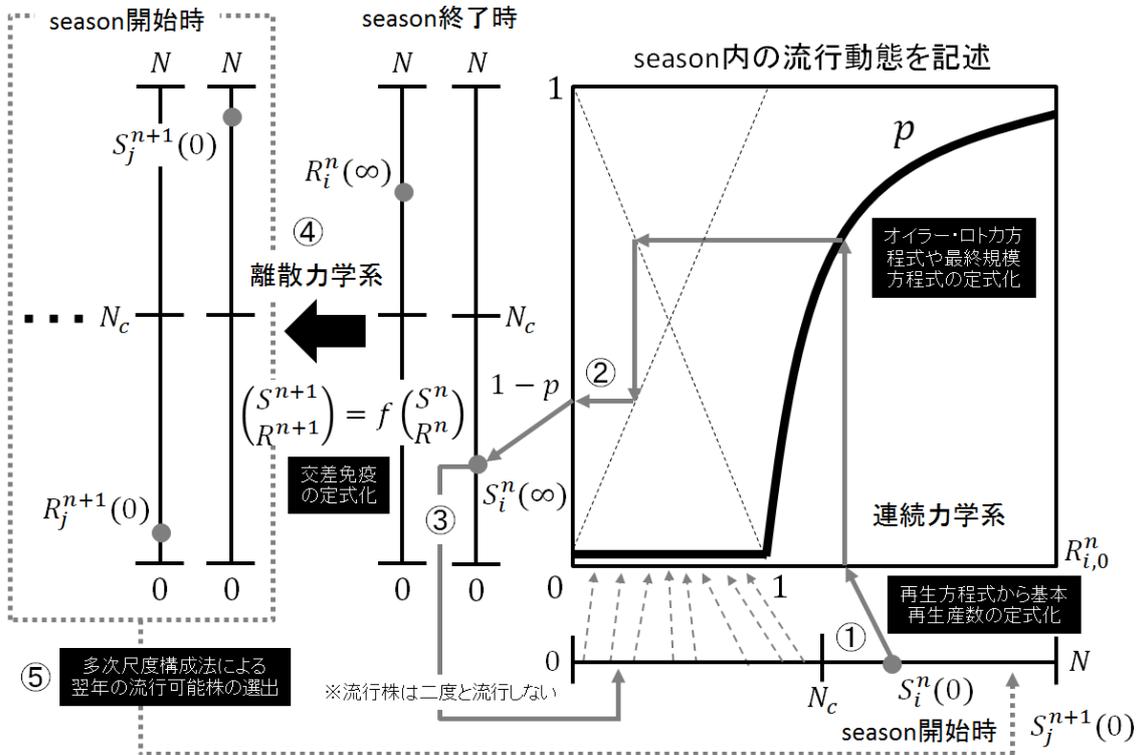


図1. 連続+離散=ハイブリッド力学系によるインフルエンザ流行動態の記述  
 は $R_0 = \beta S(0)/\nu$ で定義され、 $R_0 = 1$ が感染症流行の閾値となる。流行が起こった時に人口の何割が感染するか(最終規模 $p$ に対応する)は KM モデルを解析する事により、最終規模方程式と呼ばれる超越方程式： $1 - p = e^{-R_0 p}$ の解として与えられる ( $R_0 \geq 1$ でのみ $p > 0$ となる)。興味深い事に、KM モデルの枠組みでは一度感染症が流行した集団において、二度と同株の流行が起こる事はない ( $\beta S(\infty)/\nu < 1$ :  $R(\infty)$ による集団免疫)。これは、ヒト集団中の集団免疫により感受性者数が減少し、基本再生産数が低下するためである。また、あるウイルス株に注目すると、過去にそれ自体が流行していなくても型の近い株が流行していれば、人口の中に注目している株に対する交差免疫が蓄積している。この場合も同様に、基本再生産数の減少が引き起こされる。この様に、環境改変によるウイルス適応度の低下を“病原体と宿主の進化的攻防”の観点から理解し、流行予測に役立てていく事が重要である。本研究では、この基本的な枠組みを利用して、ハイブリッド力学系により記述された数理モデルを開発した (図1)。また、ビッグデータに値する情報として蓄積しつつある病原体の遺伝子配列情報を、データ解析の手法により融合させる事で感染症の流行を予測していく。

#### 4. 研究成果

ON 期(流行期/夏季)と OFF 期(非流行期/冬季)を考慮したインフルエンザ流行の数理モデルを開発した。そして、人口集団に蓄積される交差免疫の定式化・数理モデルへの実装を行った。特に、宿主が感染株以外の株への交差免疫を確率的に獲得できると仮定する事で、考える株数が増えるにつれて変数が爆発的に増加する点を回避した(図2)。季節性を考慮した多流行株の感染動態をハイブリッド力学系により記述できた。これらのハイブリッドモデルを用いて、多次元尺度構成法による遺伝子配列データの解析・数理モデルへの実装し、モンテカルロシミュレーションによるデータ解析のためのシミュレータ開発を行った。

さらに、研究実施中に、COVID-19 が出現したことを受け、開発したアプローチを発展させて、SARS-CoV-2 の進化動態を予測する進化シミュレータの開発にも着手した。提案したアプローチは、季節性インフルエンザへの適応に限定されないことを示すことができた。

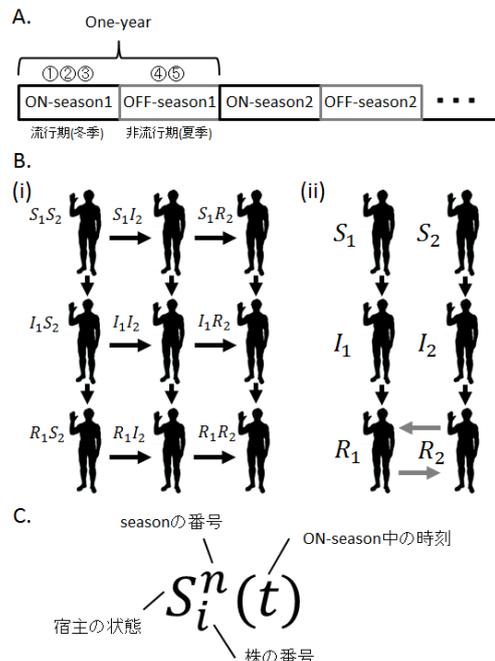


図2. 季節性と多流行株のモデリング

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun JH, Park SY, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K	4. 巻 295
2. 論文標題 The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 800-807
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.AC119.010366.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 A. Hara, S. Iwanami, Y. Ito, T. Miura, S. Nakaoka and S. Iwami	4. 巻 479
2. 論文標題 Revealing uninfected and infected target cell dynamics from peripheral blood data in highly and less pathogenic simian/human immunodeficiency virus infected Rhesus macaque	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2019.07.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwamoto Masashi, Saso Wakana, Sugiyama Ryuichi, Ishii Koji, Ohki Mio, Nagamori Shushi, Suzuki Ryosuke, Aizaki Hideki, Ryo Akihito, Yun Ji-Hye, Park Sam-Yong, Ohtani Naoko, Muramatsu Masamichi, Iwami Shingo, Tanaka Yasuhito, Sureau Camille, Wakita Takaji, Watashi Koichi	4. 巻 116
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 8487-8492
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1811064116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kitagawa Kosaku, Kuniya Toshikazu, Nakaoka Shinji, Asai Yusuke, Watashi Koichi, Iwami Shingo	4. 巻 81
2. 論文標題 Mathematical Analysis of a Transformed ODE from a PDE Multiscale Model of Hepatitis C Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 1427-1441
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11538-018-00564-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Yusuke, Tuzin Alexandra, Remion Azaria, Ejima Keisuke, Mammano Fabrizio, Iwami Shingo	4. 巻 455
2. 論文標題 Dynamics of HIV-1 coinfection in different susceptible target cell populations during cell-free infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 39-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2018.06.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitagawa Kosaku, Nakaoka Shinji, Asai Yusuke, Watashi Koichi, Iwami Shingo	4. 巻 448
2. 論文標題 A PDE multiscale model of hepatitis C virus infection can be transformed to a system of ODEs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2018.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Behera Swadhin K., Morioka Yushi, Ikeda Takayoshi, Doi Takeshi, Ratnam Jayanthi V., Nonaka Masami, Tsuzuki Ataru, Imai Chisato, Kim Yoonhee, Hashizume Masahiro, Iwami Shingo, Kruger Philip, Maharaj Rajendra, Sweijd Neville, Minakawa Noboru	4. 巻 27
2. 論文標題 Malaria incidences in South Africa linked to a climate mode in southwestern Indian Ocean	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environmental Development	6. 最初と最後の頁 47-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envdev.2018.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwanami Shoya, Iwami Shingo	4. 巻 2
2. 論文標題 Quantitative Immunology by Data Analysis Using Mathematical Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology	6. 最初と最後の頁 984-992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-12-809633-8.20250-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, Matsuoka M.	4. 巻 115
2. 論文標題 Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 E1269-E1278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1715724115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamada E, Nakaoka S, Klein L, Reith E, Langer S, Hopfensperger K, Iwami S, Schreiber G, Kirchhoff F, Koyanagi Y, Sauter D, Sato K	4. 巻 23
2. 論文標題 Human-Specific Adaptations in Vpu Conferring Anti-tetherin Activity Are Critical for Efficient Early HIV-1 Replication In Vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe.	6. 最初と最後の頁 110-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Y, Remion A, Tazuin A, Ejima K, Nakaoka S, Iwasa Y, Iwami S, Mammano F	4. 巻 7
2. 論文標題 Number of infection events per cell during HIV-1 cell-free infection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03954-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohashi H, Koizumi Y, Fukano K, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K	4. 巻 114
2. 論文標題 Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 E4527-E4529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1705234114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakano Y, Misawa N, Juarez-Fernandez G, Moriwaki M, Nakaoka S, Funo T, Yamada E, Soper A, Yoshikawa R, Ebrahimi D, Tachiki Y, Iwami S, Harris RS, Koyanagi Y, Sato K	4. 巻 13
2. 論文標題 HIV-1 competition experiments in humanized mice show that APOBEC3H imposes selective pressure and promotes virus adaptation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Pathog	6. 最初と最後の頁 e1006348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwanami S, Kakizoe Y, Morita S, Miura T, Nakaoka S, Iwami S	4. 巻 14
2. 論文標題 A highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus effectively produces infectious virions compared with a less pathogenic virus in cell culture	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Theor Biol Med Model	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12976-017-0055-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I	4. 巻 23
2. 論文標題 A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Med	6. 最初と最後の頁 611-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 How IFN- changes cccDNA decay rate in HBV infection
3. 学会等名 The 4th Workshop on Virus Dynamics in Paris (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Mathematical modeling and quantifying virus dynamics in cell culture
3. 学会等名 ICIAM 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩見真吾
2. 発表標題 1 造血幹細胞移植実験の数理モデル型定量的データ解析アプローチ
3. 学会等名 日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection
3. 学会等名 ECMTB2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 PKPDVD modeling for multi-drug treatment on HCV infection
3. 学会等名 KSIAM2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Characterizing SHIV infection in vitro and in vivo
3. 学会等名 SMB&JSMB2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection
3. 学会等名 ECMTB2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 PKPDVD modeling for multi-drug treatment on HCV infection
3. 学会等名 KSIAM2018 ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Characterizing SHIV infection in vitro and in vivo
3. 学会等名 SMB&JSMB2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Quantification of virus infection in cell culture
3. 学会等名 A3-NIMS joint workshop on mathematical biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against HCV infection
3. 学会等名 The 18th RIES-HOKUDAI international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 Modeling virus infection in cell culture
3. 学会等名 Simons Semester on Mathematical Biology in Warsaw, Epi-workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Iwami
2. 発表標題 HCV entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments
3. 学会等名 Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	立木 佑弥  (Tachiki Yuya)  (40741799)	東京都立大学・理学研究科・助教    (22604)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------