

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06581

研究課題名(和文) ノロウイルス感染の自然史に関する定量化研究

研究課題名(英文) Quantitative study for the natural history of norovirus infection

研究代表者

松山 亮太 (Matsuyama, Ryota)

北海道大学・医学研究院・博士研究員

研究者番号：00780008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：ノロウイルス感染症についてはその発生数の多さとは対照的に、感染自然史に関わる基礎的知見が十分に得られていなかった。本研究では、ノロウイルスの感染拡大過程を把握するために基本再生産数(R_0 ：感染者1人から感染し、発症する二次感染者の数の平均値)、不顕性感染者の生物学的役割などに着目し、それらの定量化を試みた。ノロウイルス感染症の集団感染事例データについて網羅的な分析を実施し、そのバックグラウンドにある生物学的システムを理解するための数理モデルを構築し、感染の自然史の一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although outbreaks of norovirus infection (NVI) are frequently observed, the natural history of NVI has not been sufficiently understood. The present study aimed to quantify the unknown parameters of NVI transmission, such as the basic reproduction number (R_0 : the average number of secondary infection from a initial infection) and the infectivity of asymptomatic infection. Those parameters in NVI were analyzed through the comprehensive analysis of multiple NVI outbreak data and the use of mathematical modeling.

研究分野：感染症疫学、理論疫学

キーワード：感染症疫学 ノロウイルス感染症 理論疫学 感染性 感受性 不顕性感染

1. 研究開始当初の背景

現在、先進国で発生している急性胃腸炎については、ノロウイルスを原因とするものの占める割合が最も多いと考えられている。ノロウイルスは主として経口感染によって伝播し、感染者の吐物や糞便中に排出されるウイルス粒子や、それらに汚染された食品を摂取することで、ヒトは感染する。ウイルス粒子は環境中でも比較的安定であり、感染の成立に必要なウイルス量は数十個～数千個程度と少ないため、その感染力は非常に強い。ヒトからヒトへのノロウイルス感染例の中には、飛沫感染や狭い空間における空気感染（塵埃感染）によって感染拡大した事例も報告されている。とくに、病院や老人福祉施設をはじめとするヒトが密集している環境における集団発生事例が多く報告されており、問題となっている。

しかし、発生報告の多さとは対照的に、ノロウイルスの感染自然史（病原体が侵入した以降における感染者集団の状態変化の過程）については、未解明の部分が多い。たとえば、ノロウイルスへの感染が成立しない個体（ヒト）や不顕性感染が成立する個体がいるが、集団中に占めるこれらの個体の割合や、ウイルス伝播における機能は明らかになっていない。また、ノロウイルスに感染した個体は免疫を獲得しうるが、免疫の保有状況や持続期間については、限られた集団内における単発的研究でしか評価されていない。このように、ノロウイルス感染についての定量的理解が不十分である現状は、感染対策の策定に必要な情報基盤がない状態であり、感染の拡大過程についての網羅的研究を早急に実施する必要がある。

数理モデルの構築と計算機による数値計算は、さまざまな感染症（インフルエンザや SARS など）の流行における生物学的システムの分析を可能にしてきた。そこで本研究では、ノロウイルスの感染拡大過程のバックグラウンドにある生物学的システムを記述するために、数理モデルの適用を試みる。とくに、感染自然史に働くシステムを制御するパラメーターである基本再生産数(R_0)、不顕性感染者の割合と感染性、感染者の免疫持続期間などを算出することが非常に重要である。ノロウイルスの感染拡大過程の数理的・理論的土台を築くことで、定量的研究に基づく感染対策の支援と評価を可能にしたい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、感染自然史に関わる基礎的知見が十分に得られていないノロウイルス感染症について、その感染拡大過程を把握するために基本再生産数 (R_0 :感染者 1 人から感染し、発症する二次感染者の数の平均値)、不顕性感染者の生物学的役割、ノロウイルス感染に対する免疫持続期間などの定量化をおこなうことである。そこで本研究では、ノロウイルス感染症の集団発生事例データに

ついて網羅的な解析を実施し、そのバックグラウンドにあるメカニズムを記述して、感染自然史を明らかにする。これにより、ノロウイルス感染症への対策立案や、その実相を支援しうる科学的根拠を社会に提供する。

3. 研究の方法

以下の3段階のプロセスを順に遂行して、研究目的の達成を試みた。

- (1) ノロウイルス感染事例とサーベイランス情報の収集、および数理モデルの定式化
- (2) 基本再生産数 R_0 、総感染者に占める不顕性感染者の割合、免疫持続期間の数値計算
- (3) 複数のサーベイランス情報への適合と、多様な情報を含む数理モデルへのブラッシュアップ

初年度は(1)と(2)を実施し、2年度目は(2)の一部と(3)の定量的研究と推定精度の向上に集中しつつ、研究論文を作成した。(1)のノロウイルス感染のデータ収集については2通りの方法を用いた。1つはノロウイルスの集団感染事例に関わるデータをシステムティック・レビュー方式で整理し、算出された確率分布等のメタデータを整理した。一方で、世界各国や日本の行政・研究機関によるサーベイランス情報の公表値を収集した。ノロウイルスの感染拡大過程は、集団発生事例の報告のプロセスと流行の最終規模を考慮した機能的モデルによって記述した。不顕性感染者の割合推定には二項確率モデルの応用を、家庭内におけるノロウイルス感染症の伝播性の推定には、連鎖型二項分布モデルをベースとした確率論的モデルを実装した。免疫持続期間の解明の前段階として、ノロウイルス感染の感受性の推定を試み、家庭内感染の疫学調査データの年齢別階層ごとの二次感染確率の算出によって分析した。

4. 研究成果

初年度は、①全国規模のサーベイランスデータを利用したノロウイルスの伝播性 (transmissibility) の時系列推移の評価、②集団感染事例データを利用したノロウイルスの感染性評価を実施した。①では感染症発生動向調査で公開されている2000年から2016年までのノロウイルス感染症の集団発生事例データについて、推定される感染経路(食品由来、ヒト-ヒト感染または経路不明)ごとの割合データを用い、データの発生過程を考慮に入れた数理モデルを構築してシナリオ分析を実施し、各年度のノロウイルス感染症の伝播性(R_y :年度ごとの R_0)を計算した。各シナリオで R_y の値は異なったが、どのシナリオにおいてもノロウイルスの伝播性に増加傾向があることと、この R_y と同じく増加傾向にあるノロウイルス遺伝子型 GII および GII.4 の割合に正の相関があることを明らかにした。この研究成果は2017年3月に PLOS ONE 誌にて出版された。②では2005年から2006年における55例の食品由来集団感染事例デ

ータをもとに、ウイルス排出を認める患者の割合と感染リスクから不顕性感染者の割合を推定した。遺伝子型ごとに差はあるものの、平均の不顕性者割合は 32.1% (95%信頼区間: 27.7-36.7) であった。この成果は 2018年3月に *Journal of Epidemiology* 誌に掲載された。これら2つの分析はノロウイルスの遺伝子型構成と集団内での伝播性との関係性の解析に当たるため、当初の目標に挙げたウイルス遺伝子型の異質性と不顕性感染割合に関連した解析について一定の成果を上げたと考えている。

2年度目は③ノロウイルスの不顕性感染者の生物学的役割の解明と④宿主集団の異質性をはじめとした多様な情報を含む数理モデルへのブラッシュアップの2つの課題に重点的に取り組んだ。③に関しては総感染者に占める不顕性感染者の感染性(ノロウイルス感染拡大にどれほど貢献するか)の解明に重点を置いた。特に初年度に実施したノロウイルス様疾患(NLI: Norovirus-like-illness)の後ろ向き疫学調査の結果を使用して、不顕性感染者と顕性感染者の相対的な感染性の推定問題に取り組み、コミュニティ感染を考慮しない確率論的感染モデルを実装して現在解析中である。各家庭における構成員の感染履歴データを時系列とともに再構築するよう、状態空間モデルを利用した。当該研究は平成30年度中に出版する予定である。④に関しては、ヒト集団の年齢構造を考慮したモデルを発展させることを念頭におき、年齢群ごとの感染性および感受性の異質性を明らかにすべく、家庭内感染の疫学調査データの解析を行った。15歳以下の若年層においてノロウイルス様疾患の感受性と感染性の双方が高いことが明らかとなり、当年齢層への感染対策が重要と考えられた。一方で、これまで感染動態に深く関与することが示唆されていた60歳以上の高齢層については、その感受性と感染性が必ずしも高くないことが明らかになった。ただし本結果はNLIが対象であるというリミテーションがあるため、今後はウイルス検出結果も加味し、ノロウイルス感染症への感染の蓋然性をより高める必要がある。この研究成果は、2018年4月現在修正投稿中であり、平成30年度中の出版が見込まれる。

その他、当研究課題で使用している家庭内感染モデルを応用した感染実験の理論疫学研究や、ノロウイルス伝播モデルを応用したジフテリア伝播の解析を派生的に実施した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Ryota Matsuyama, Andrey R Akhmetzhanov, Akira Endo, Hyojung Lee, Takayuki Yamaguchi, Shinya Tsuzuki, Hiroshi Nishiura. Uncertainty and sensitivity analysis

of the basic reproduction number of diphtheria: A case study of Rohingya refugee camp in Bangladesh, November-December 2017. *PeerJ* 2018; 6:e4583. doi: 10.7717/peerj.4583. (査読有)

2. Fuminari Miura, Ryota Matsuyama, Hiroshi Nishiura. Estimating the asymptomatic ratio of norovirus infection during foodborne outbreaks with laboratory testing in Japan. *J. Epidemiol.* 2017; Accepted. (査読有)
3. Ryota Matsuyama, Fuminari Miura, Hiroshi Nishiura. The transmissibility of noroviruses: Statistical modeling of outbreak events with known route of transmission in Japan. *Plos One.* 2017;12(3): e0173996. (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

1. Ryota Matsuyama, Fuminari Miura, Shinya Tsuzuki, Hiroshi Nishiura. Household transmission of acute gastroenteritis with suspected norovirus infection (noro-like illness). 18th International Congress on Infectious Diseases (18th ICID), 1-4 March 2018, Buenos Aires.
2. Ryota Matsuyama, Hiroshi Nishiura. Household transmission of acute viral gastroenteritis with suspected norovirus infection. 第28回日本疫学会学術総会, 2018年2月1日-3日, 福島.
3. Ryota Matsuyama, Yusuke Asai, Hiroshi Nishiura. Sample size consideration for influenza transmission experiments using ferret model. Sixth International Conference of Infectious Disease Dynamics (Epidemics 6), 29-1 Dec 2017, Sitges.
4. Ryota Matsuyama, Fuminari Miura, Hiroshi Nishiura. Estimating the transmissibility of norovirus infection using outbreak event data with known route of transmission in Japan. The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology (WCE2017), 19-22 August 2017, Saitama.
5. Ryota Matsuyama, Hiroshi Nishiura. Statistical modeling for the analysis of the transmissibility of noroviruses using outbreak events data with known route of transmission in Japan. 第二回北海道大学部局横断シンポジウム『免疫・癌・感染』, 2017年3月14日, 札幌.
6. Ryota Matsuyama, Hiroshi Nishiura. Assessment for the time-dependent variation of the transmissibility of norovirus infection in Japan. 第27回日本疫学会学術総会, 2017年1月25日-27日, 甲府.
7. Ryota Matsuyama, Hiroshi Nishiura. Time dependent increase in the transmissibility of norovirus infection: Statistical modeling of outbreak event data with known major route of transmission in Japan. Innovative

Mathematical Modeling for the Analysis of
Infectious Disease Data (IMAID 2016), 12
October 2016, Kobe.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<https://researchmap.jp/rmatsu/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松山 亮太 (MATSUYAMA, Ryota)

北海道大学・大学院医学研究院・

博士研究員

研究者番号：00780008