

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20393

研究課題名（和文）性感染流行動態推定に向けた複雑ネットワーク上の性感染症間の流行動態相関解析

研究課題名（英文）An analysis of the association between sexually transmitted diseases

研究代表者

大森 亮介（Omori, Ryosuke）

北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・准教授

研究者番号：10746952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：性感染症の流行の関連性についての理解はこれまでに十分にされておらず、また、性感染症の流行リスクについても性接触ネットワークが複雑でかつ計測困難なことから十分にされていない。そこで、性接触ネットワーク上で流行する複数の性感染症の流行を記述した数理モデルを用いて性感染症（HIV、HSV-2、淋菌、クラミジア、梅毒）の流行を解析した。これにより、性感染症により性的接触ネットワークとの関係性は異なっており、この異なりにより性感染症同士の流行の関連性は複雑になっていることが明らかになった。また、特にHIVの流行リスクに対して他の性感染症の流行は指標となり得る事がわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

性感染症の流行の特徴の一つとして感染リスクは人により大きく異なる事があり、流行の制御のためには、感染リスクが高い集団を見つけ出し介入することが必要である。性感染症の感染リスクは性行動に起因するが、性行動の計測は一般的には困難であり、高リスクである集団を見つけ出すことが難しい。本研究は、性感染症の感染リスクを性行動の計測を介さず性感染症の流行から高リスク集団を見つけ出す手法の確立に貢献した。

研究成果の概要（英文）：Associations between sexually transmitted infections are not understood well so far. Also, the outbreak risk of STIs are difficult to evaluate due to difficulty in measuring and quantifying the sexual network. In this project, we assessed these associations and quantifying STI epidemic potential using mathematical modeling. To this end, an individual-based mathematical model was constructed to describe sex partnering and STI concurrent transmission of HIV, herpes simplex virus type 2 (HSV-2), gonorrhea, chlamydia, and syphilis. Model parametrization was done using representative biological and behavioral data. Associations were assessed on model-simulated STI prevalences. Sexual networks affect STIs in variable ways, leading to rich dynamics and varying associations between STIs. The understanding of the prevalences of STIs can be predictive of that of another STI. Especially for HIV, prevalence of other STIs can be used as an objective biomarker for HIV outbreak potential.

研究分野：理論疫学

キーワード：感染症疫学 数理モデル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

HIVは性感染症を引き起こし、その流行は減少の傾向にあるものの未だに年間150万人が死亡しており、適切な流行への介入が急務である。コンドームの使用率増加を促す働きかけやHIV感染者のAIDSの発症を抑えるためのHARRT療法等が行われているものの、現在の死亡者数の多さは十分な効果が得られていないことを示している。根本的な流行への介入の第一歩は高いレベルで流行が起きているハイリスクグループを特定することであり、セックスワーカー、男性の同性愛者、注射器を用いた覚せい剤及び麻薬の常習者がHIVの流行に重要なハイリスクグループであることが知られている。しかし、これらのハイリスクグループ以外にもHIVの流行が起きており、これら3つのハイリスクグループ以外のHIV感染リスクが高い人の特定は困難である。HIVを始めとした性感染症は、性的接触を行ったパートナー同士を結んだ性的接触ネットワークを介して流行が広がっていく為に、性的接触ネットワークの解析が必要不可欠である。これまで、現実の性的接触ネットワークの調査として性行動のアンケート調査による採取が行われてきたが、性行動という研究対象の特性によりサンプル数も少なく、かつ正確性が乏しいことが知られている。近年、大規模な性行動および性感染症流行の調査を行っており、これらのデータの解析によりHIVの流行ダイナミクスを解明されることが期待されたが、この大規模調査データとHIVの流行データとの間には、理論で導出された相関が見られず、性行動調査ではHIVの流行を予測出来ないことがわかり、HIVの流行予測の為に、性行動調査以外の予測手法が必要であると判明した。これに対し、申請者はHIV以外の性感染症(HSV-2)の流行データを用い、HIVの流行を予測する手法の精度を理論的に評価し、ある一定の精度で推定できるもの高精度には至らないことを示した。

### 2. 研究の目的

これまでの研究は、性感染症の流行動態の解析の為に、主に性的接触ネットワークの特徴の解析が主になされてきた。限られた性行動調査データから、性的接触ネットワークの度数分布は冪則に従うことが示され、スケールフリーネットワークである可能性が示唆された。これを受けて、性感染症の流行動態の理論解析は、スケールフリーネットワーク上での挙動のみに限定して解析されることが多かったが、実際の性的接触ネットワークはスケールフリーネットワークではなく、現実のネットワーク上での挙動を解析すべきである。現実のネットワークを再現する数理モデルを構築し、いままで理論的に再現されていなかった多様性に富む性感染症同士の流行の関係性を再現可能にすることで、性感染症流行データに見られる性感染症同士の関連性を解析する。この解析結果から、性感染症の流行データの組み合わせからHIVの流行を予測可能かどうかの精査を行う。また、性感染症のデータ解析のフレームワークを他の感染症の疫学解析への応用を模索する。さらに、理論疫学が新興感染症として猛威を振るっている新型コロナウイルスの疫学解析に貢献できることを模索する。

### 3. 研究の方法

(1)性行動大規模調査の観察データから推定された時事刻々と変動する性的接触ネットワーク上を流行するHIV、HSV-2、淋病、クラミジア、梅毒の数理モデルを構築する。それぞれの性感染症のネットワークの形状への依存性および複数の性感染症の流行の関連性を数理解析する。

(2)性感染症のデータ解析の応用として、ニジマスのOMVDによる死亡個体数時系列データからOMVDの疫学解析を行うフレームワークを構築する。構築されたフレームワークにより、ニジマスのOMVDによる死亡個体数時系列データからOMVDの基本再生算数の推定を行い、得られた基本再生算数からOMVDの伝搬性能を評価する。

(3)新型コロナウイルスの疫学解析における理論疫学の活用として、新型コロナウイルスの一般的な疫学データである PCR 陽性者数の時系列データを数理モデルを用いて解析する。

#### 4. 研究成果

(1)大規模性行動調査の実データから再現された時々刻々と変動する性的接触ネットワーク上を流行する、HIV、HSV-2、梅毒、淋菌、クラミジアの流行を記述する数理モデルを構築した。構築された数理モデルから、現実に取り得る様々な性的接触ネットワークをシミュレートし、そのネットワーク上を流行する HIV、HSV-2、梅毒、淋菌、クラミジアの流行をシミュレートした。このシミュレーションを回帰分析することで、ネットワーク構造と HIV、HSV-2、梅毒、淋菌、クラミジアの流行の関連性を解析した。さらに、性感染症同士の流行の関連性を解析したところ、HIV の流行との関連性は、淋菌、クラミジア、梅毒、HSV-2 の順に高くなっていた。さらに、HIV の流行の他の性感染症の流行から推定の精度は、複数の性感染症の流行データを組合せて HIV の流行を推定する手法が精度が高く、淋菌、クラミジア、梅毒、HSV-2 すべてのデータの組み合わせが最も高い精度で推定できることが明らかになった。

(2)HIV を始めとした性感染症の流行はその感染時期および有病率も不明であることが多い。理論疫学は有病率や新規感染者の時系列解析を数理モデルを用いて行うことが一般的であり、感染時期および有病率が不明であることは大きな障壁である。この障壁は魚類の感染症においても共通している。性感染症の流行のデータ解析手法である、感染から死亡までの過程のデータを用いて死亡個体数の時系列データから新規感染者の時系列データを逆計算する手法をニジマスの OMVD の流行データに適用した。このために、感染からの病態の時系列変化の数理モデルを構築し、ニジマスの OMVD の感染実験のデータを解析した。この解析結果を死亡個体数の時系列データから新規感染個体数の時系列データを逆計算し、得られた新規感染個体数の時系列データから基本再生算数を推定するフレームワークを構築した。ケーススタディとして、ニジマスの OMVD の伝搬性能とニジマスの体サイズの関係性を明らかにした。

(3)理論疫学解析は新規感染個体数もしくは感染個体数の時系列解析を行うことが基本である。昨今世界的な流行が観察されている新型コロナウイルスの様な新興感染症において、感染者数の時系列を推定するためのデータは、有症状の患者の検査もしくは感染の診断が下りた人の濃厚接触者の検査によることが多い。このようなデータを用いて理論疫学解析を行うと、新興感染症の特に流行の初期においては、定量はもとより定性的にも感染症の流行を捉えられないことが判明した。これは主に総人口における検査の割合と検査の対象の基準が時間とともに変化していることに起因していると考えられる。

また、新興感染症の流行制御のためには、病原体固有の流行の特徴を理解することが重要である。新型コロナウイルス感染症においては、重症者及び死亡者は高齢者に偏る傾向が知られている。この重症者及び死亡者が高齢者に偏るといふ現象には、2つの原因が考えられる。1つは高齢者が感染しやすいために重症及び死亡が高齢者に偏るといふ原因で、もう1つは、感染しやすさは年齢によらないが、感染成立後の重症化のしやすさが高齢者ほど高く、重症化及び死亡が起こりやすいという原因である。これらの原因のうちどちらがもっともらしいかについて、2020年5月時点で流行規模が大きく異なったイタリア、スペイン、日本の三カ国の疫学データを、それぞれの原因を仮説にした数理モデル構築し、適応することでどちらの仮説が尤もらしいか検証したところ、死亡率や症状が出る率といった病状の進行の進みやすさが年齢によって異なる事が、新型コロナウイルス感染症の重症及び死亡は高齢者に偏る傾向の原因であると示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Omori Ryosuke, Mizumoto Kenji, Chowell Gerardo  | 4. 巻<br>94            |
| 2. 論文標題<br>Changes in testing rates could mask the novel coronavirus disease (COVID-19) growth rate | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Infectious Diseases  | 6. 最初と最後の頁<br>116～118 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ijid.2020.04.021   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>該当する          |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Omori Ryosuke, Matsuyama Ryota, Nakata Yukihiro  | 4. 巻<br>10          |
| 2. 論文標題<br>The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID-19) suggests no large difference of susceptibility by age | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>16642 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-020-73777-8  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-           |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Omori Ryosuke, Matsuyama Ryota, Nakata Yukihiro, Furihata Mitsuru, Kasai Hisae  | 4. 巻<br>554                 |
| 2. 論文標題<br>Estimating the comprehensive overview of Oncorhynchus masou virus disease outbreak in Rainbow trout using mortality data: Coupling data on experimental infection and field observation by mathematical modeling | 5. 発行年<br>2022年             |
| 3. 雑誌名<br>Aquaculture   | 6. 最初と最後の頁<br>738165～738165 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.aquaculture.2022.738165  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-                   |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件／うち国際学会 3件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大森亮介   |
| 2. 発表標題<br>Susceptibility to COVID-19 infection: Insights from mathematical modelling |
| 3. 学会等名<br>International Symposium on Data Science 2020（招待講演）（国際学会）                   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大森亮介   |
| 2. 発表標題<br>Age-specificity of susceptibility against COVID-19 infection |
| 3. 学会等名<br>日本ウイルス学会北海道支部会（招待講演）   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大森亮介                         |
| 2. 発表標題<br>新型コロナウイルス感染症に対する感受性の年齢依存性の考察 |
| 3. 学会等名<br>日本応用数理学会                     |
| 4. 発表年<br>2020年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ryosuke Omori, Laith J. Abu-Raddad   |
| 2. 発表標題<br>Associations between different sexually transmitted infections propagating on sexual networks of men who have sex with men |
| 3. 学会等名<br>the 7th International Conference on Infectious Disease Dynamics（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ryosuke Omori, Laith J. Abu-Raddad  |
| 2. 発表標題<br>Predictability of Prevalence of Sexually Transmitted Infections on Complex Sexual Network |
| 3. 学会等名<br>STI&HIV2019 world congress（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大森亮介、松山亮太、降幡充、笠井久会                         |
| 2. 発表標題<br>養殖における魚病疫学解析の問題とその解決法 -実験と観察を繋ぐ為の数理モデルの活用- |
| 3. 学会等名<br>獣疫学会                                       |
| 4. 発表年<br>2022年                                       |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://researchmap.jp/ken>

| 6. 研究組織                   |                       |    |  |
|---------------------------|-----------------------|----|--|
| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |  |
|                           |                       |    |  |

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                        |  |  |  |
|---------|--------------------------------|--|--|--|
| 米国      | Georgia State University       |  |  |  |
| カタール    | Weill Cornell Medicine - Qatar |  |  |  |