

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18953

研究課題名（和文）数値モデルによるデングワクチンの最適利用戦略

研究課題名（英文）Optimal utilization strategy of dengue vaccine using mathematical model

研究代表者

林 克磨（Hayashi, Katsuma）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：90866039

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：2019年の研究開始時、当初の目標は利用可能なデング熱ワクチンDengue vaxiaの適用戦略を検討することであったが、COVID-19の流行とDengue vaxiaの既感染者への推奨強化に伴い、目標を日本の気候変動下でのデング熱リスクの定量化に変更した。2022年、国内初の気候変動下でのデング熱流行リスク評価の論文を発表。国立環境研究所のMIROCモデルを用いて2100年までのリスクを評価した。さらに、COVID-19ワクチンの免疫保持率推定とデング熱ワクチン効果の推定方法開発にも取り組んだ。補助的に、COVID-19の致死率の時間変動モデルも開発し発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、気候変動下でのデング熱の日本における流行リスクを評価し、将来の対策を検討することである。2014年の東京都のデング熱流行は小規模であったが、気候変動により今後の流行リスクは上昇することが予想される。観察データが少ないため、日本におけるリスク評価は難しい状況であるが、数値モデルの活用により国内発症リスクの評価を可能とした。結果として、高二氧化碳排出量の気候変動モデルでは、2050年頃から国内のデング熱発生が増加することが確認された。デング熱は蚊媒介で、地域や個人、政府の対策が可能である。流行リスクの上昇する時期は地域により異なり、本研究が対策計画の補助となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：When we began our research in 2019, the initial goal was to consider effective strategies for the available Dengue fever vaccine, Dengue vaxia. However, due to the outbreak of COVID-19 and the strengthening of recommendations for Dengue vaxia use among previously infected individuals, we shifted our goal to quantifying Dengue fever risk under climate change in Japan. In 2022, we published the first-ever domestic paper evaluating the risk of Dengue fever outbreak under climate change. We used the MIROC model from the National Institute for Environmental Studies to assess the risk up to 2100. Furthermore, we also worked on estimating the retention rate of immunity from the COVID-19 vaccine and developing a method to estimate the efficacy of the Dengue fever vaccine. As a supplementary task, we developed and announced a model for the time-varying mortality rate of COVID-19.

研究分野：感染症疫学

キーワード：Dengue Climate change mathematical modeling

1. 研究開始当初の背景

デング熱感染症は、デングウイルスというアルボウイルスによって引き起こされる感染症で、主にアイデス科の蚊 (Aedes albopictus と Aedes aegypti を中心とした種) によって媒介され、人間に感染する。この感染症は熱帯および亜熱帯地域を中心に広く分布しており、急性の発熱や関節痛、発疹などの症状を引き起こす。極めてまれなケースでは重症化し、デング出血熱やデングショック症候群を引き起こすこともある。デング熱感染症に対するワクチンは存在するが、その使用には特定の制限がある。ワクチンは抗体誘導免疫増強反応を引き起こす可能性があり、これはワクチン接種後にデングウイルスに再度感染すると病状が重症化する可能性があるという現象である。そのため、ワクチンの使用は一度感染した経験がある患者に対してのみ推奨されていた。しかし、こうした個々のリスクとは別に、社会全体としてのデング熱感染症のリスクを最小化するためには、副反応の可能性のあるワクチンも有効に活用することが求められる。ワクチンの普及は感染症の拡大を防ぐ一方で、社会全体の免疫力を高めるという重要な公衆衛生上の役割を果たす。そのため、個々のリスクを管理しながらも、社会全体の感染症対策としてワクチンの最適な利用戦略を構築することが重要であり、そのための研究が必要とされていた。

2. 研究の目的

当初の研究目的は、DENG VAXIA というデング熱ワクチンの最適な利用戦略を数理モデルにより解明することであった。これは、ワクチンの効果とそれに伴うリスクをバランスよく考慮した上で、公衆衛生上の利益を最大化するための効率的な接種計画を策定することを意味していた。しかし、新型コロナウイルス病 (COVID-19) の世界的な流行が発生したことにより、研究の方向性を大きく変更せざるを得なかった。COVID-19 の流行は公衆衛生の視点から大きな挑戦をもたらし、それに対応するための新たな知見や手法の開発が求められるようになった。一方で、DENG VAXIA の最新の臨床データを踏まえ、その利用戦略についても再評価する必要が生じた。その結果、研究目的を現実に即したものに変更することとなった。具体的には、日本におけるデング熱感染症の流行リスクの評価に焦点を当てた。このリスク評価は、気候変動を考慮に入れたものである。地球温暖化の進行に伴い、日本でも熱帯性・亜熱帯性の感染症が流行する可能性が増大しており、その予測と対策が求められている。そのため、本研究の新たな目的は、将来の気候変動を考慮に入れた上で、日本におけるデング熱感染症のリスクを定量的に評価することである。この評価により、デング熱感染症への適切な対策を行うための科学的基盤を構築する。それにより、日本国内の公衆衛生を保護し、感染症による健康リスクを最小限に抑えるための政策策定に貢献することを目指している。

3. 研究の方法

本研究では、気候変動予測において国立環境研究所が開発した MIROC (Model for Interdisciplinary Research on Climate) -version6 モデルを活用した。MIROC6 モデルは、気候変動に関する幅広い研究分野で使われており、気候システムの物理的・化学的要素を総合的にシミュレートしている。その精密さから、国際的な気候変動予測モデルの一つとして認知され、その予測結果は気候変動対策の策定や影響評価の基礎となっている。本研究では、日本全国でのデング熱感染症のリスクを 1km 四方の地理情報を用いて評価した。これにより、細かな地域ごとのリスクを把握することができ、地域特性に応じた対策の策定やリソースの配分を可能にし

た。また、この詳細な地理情報は感染症の拡大パターンや影響範囲の理解を可能にした。また、気候変動の影響評価には2100年までの時間スケールを考慮し、二酸化炭素排出量により分類されるRCP (Representative Concentration Pathways) シナリオから評価を行った。RCP シナリオは、将来の二酸化炭素排出量や気温上昇幅を示す4つのシナリオであり、それぞれ異なる緩和・適応策が講じられる前提で構築されている。このRCP シナリオを基に、気候変動の進行によるデング熱感染症のリスク変化を定量的に評価した。デング熱感染症のリスク評価には、感染症の基本的な指標である実効再生産数を推定した。実効再生産数は、一人の感染者が平均して何人に感染を広げるかを示す数値である。そして、実効再生産数から感染が絶滅する確率を計算し、リスクを評価した。また、RCP シナリオや地域ごとに、感染症の Interepidemic period (IEP) の計算を行った。これは、年間で実効再生産数が1を下回る、つまり感染が拡大しない可能性が高い期間を意味する。この間欠期間を知ることで、感染症の流行対策を行わなくてもよい、つまり感染拡大のリスクが低い時期を把握することができる。これにより、資源の有効な配分や対策の最適な時期を判断する上での重要な指標となる。

4. 研究成果

本研究は、「Quantifying the future risk of dengue under climate change in Japan. Front Public Health 2022;10:959312.」と題された論文にまとめた。本研究は気候変動下での日本におけるデング熱感染リスクの将来予測を詳細に探求したものである。この研究では、MIROC6 による気候変動シナリオ RCP2.6、RCP4.5、RCP8.5 を使用し、それぞれのシナリオでの日平均気温を計算し、デング熱の実効再生産数に組み込むことで、デング熱の絶滅確率と IEP を算出した。2022年の状況と同じく、6月と10月ではデング熱の実効再生産数が1未満であったが、温度上昇に伴い、実効再生産数が1を超える日数がRCP8.5のシナリオでは増加した。これにより、デング熱伝播のリスク期間が春の終わり（4月から5月）と秋（10月から11月）に徐々に拡大する傾向が見られた。2100年のRCP8.5シナリオにおいては、沖縄県南部の一部ではデング熱リスクの無い月が一切存在しない可能性が示された。一方で、北海道の全域では、エピデミックリスクが広がる可能性が示された。これは、日本の最北端に位置する場所においてもデング熱のリスクが深刻化する可能性を示した。本研究は日本における気候変動下でのデング熱リスクの長期的な評価を特定のRCPシナリオを用いて、高解像度の地理空間メッシュデータを用いた評価を行なった初めての研究である。全体的に、平均気温の上昇は2-4℃となり、これがデング熱の疫学を大きく変化させ、日本全土のリスクを増加させることが予想された。本研究では、デング熱の流行リスクを地理的に分割して描出し、絶滅確率を計算した。これらの量的なシナリオに基づき、軽減策と適応策の両方を真剣に考慮する必要があることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 林克磨、西浦博	4. 巻 66
2. 論文標題 感染症の伝播と気候変動	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 オペレーションズリサーチ	6. 最初と最後の頁 207-2015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 林克磨
2. 発表標題 Assessing future risk of dengue in the context of climate change
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林克磨
2. 発表標題 気候変動下でのデング感染症の国内リスク評価
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会(2022)
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------