

データサイエンスで病原体の変異 と感染症の流行を予測する

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所
バイオインフォマティクス部門
伊藤公人

資料:

<https://www.czc.hokudai.ac.jp/bioinform/japanese/>

北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所



新興感染症が次々に出現する現状と国内外における関連研究の立ち遅れから、人獣共通感染症の研究・教育を抜本的に強化するために2005年に設置された。医学・獣医学・薬学・理学・情報科学を基盤とする研究者が協働。

博士(工学) 伊藤公人



[～1999年]

北海道大学工学研究科

データから規則性を発見する技術

[～2005年]

北海道大学知識メディアラボラトリー

Web上のデータやツールの連携手法の研究

[～現在]

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

ウイルスの変異と流行の予測

疫学とゲノムのビッグデータ

■ インフルエンザ

- 毎週の陽性者数を発表 (WHO, 国)
- 352,272株の塩基配列を公開 (GISAID)
(内 H1N1pdm09ウイルス 62,836株)

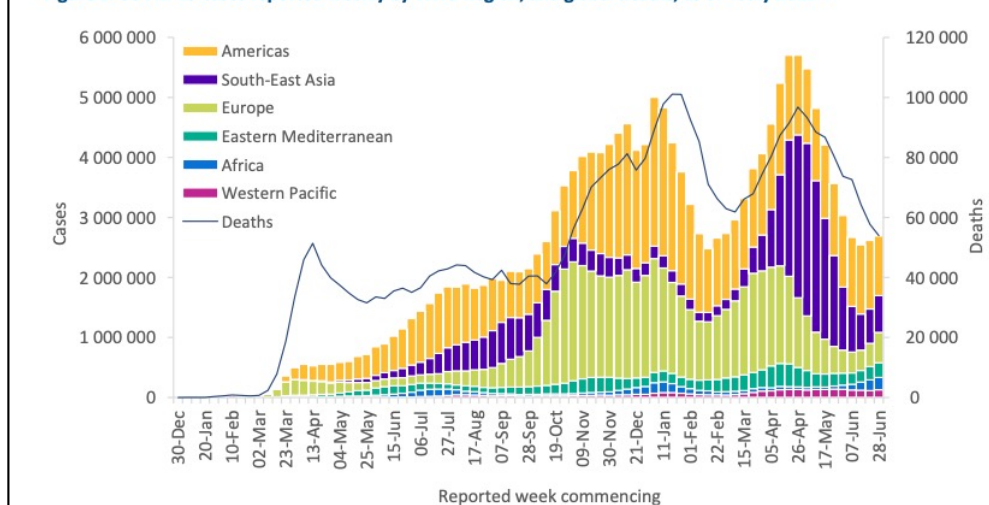
■ COVID-19

- 毎日の陽性者数と死者数を発表 (WHO, 国)
- 5,782,845株の塩基配列を公開 (GISAID)

2021年12月6日現在

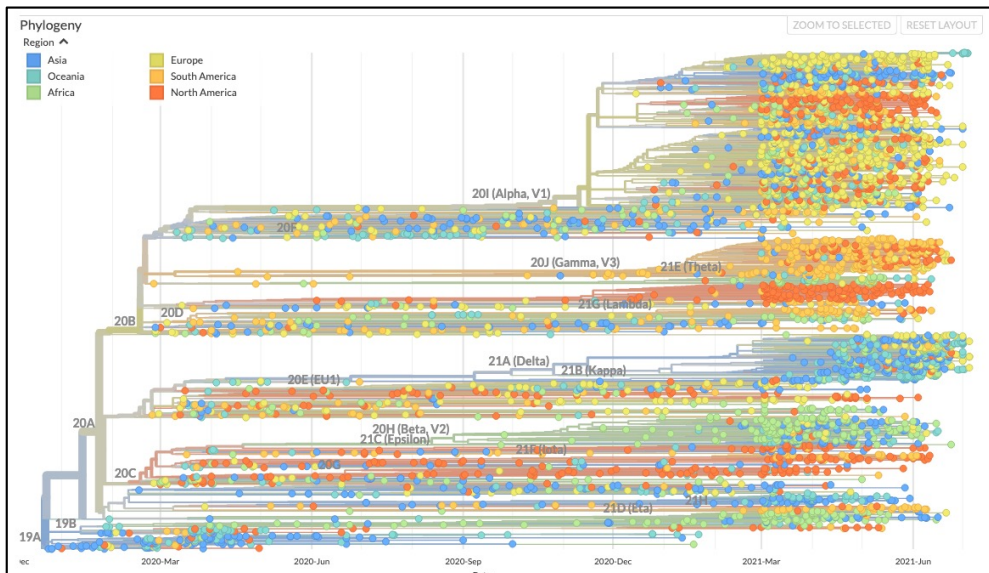
疫学解析と進化生物学解析

Figure 1. COVID-19 cases reported weekly by WHO Region, and global deaths, as of 4 July 2021**



■ 疫学解析

- 基本再生産数(R_0)および実効再生産数(R_t)の推定
- SIRモデルによる R_0 の推定
- 再生方程式による R_t の推定



■ 進化生物学解析

- 進化系統解析
- Coalescent 理論
- Allele頻度の変化の解析
- 自然選択の解析

新型コロナウイルスデルタ株の 流行予測 (2021年6月)

RAPID COMMUNICATION

Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021

Kimihito Ito¹, Chayada Piantham², Hiroshi Nishiura³

1. International Institute for Zoonosis Control, Hokkaido University, Hokkaido, Japan

2. Graduate School of Infectious Diseases, Hokkaido University, Hokkaido, Japan

3. Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Correspondence: Kimihito Ito (itok@czc.hokudai.ac.jp)

Citation style for this article:

Ito Kimihito, Piantham Chayada, Nishiura Hiroshi. Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(27):pii=2100570. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100570>

Article submitted on 15 Jun 2021 / accepted on 08 Jul 2021 / published on 08 Jul 2021

Using numbers of SARS-CoV-2 variants detected in Japan as at 13 June 2021, relative instantaneous reproduction numbers (R_{RI}) of the R.1, Alpha, and Delta variants with respect to other strains circulating in Japan were estimated at 1.25, 1.44, and 1.95. Depending on the assumed serial interval distributions, R_{RI} varies from 1.20–1.32 for R.1, 1.34–1.58 for Alpha, and 1.70–2.30 for Delta. The frequency of Delta is expected to take over Alpha in Japan before 23 July 2021.

on 25 April in 10 of the 47 prefectures in Japan. During the fourth wave in Japan, public health and social measures against COVID-19 included the closure of restaurants, cancellation of mass gathering events and requests to ‘stay home’. New cases decreased in early May and the emergency state in Tokyo was lifted on 20 June, but new cases in Tokyo started increasing again hereafter [3]. As at 20 June, the R.1 variant, Alpha and Delta VOC are circulating in Japan in addition.

背景

- デルタ株が確認されたインドでは感染が爆発的に広がった。
- デルタ株は英国に侵入し、2ヶ月程度でアルファ株に置き換わった。

調べなければならないこと

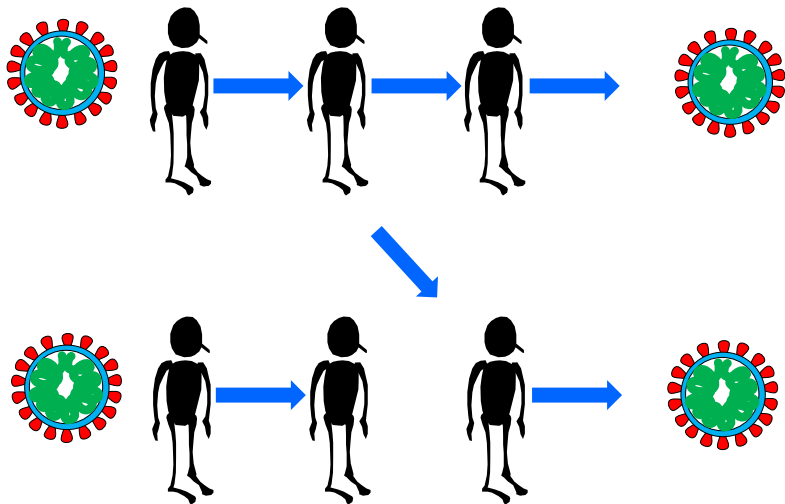
- デルタ株の伝播性はどのくらい高いか？
- 日本でいつ頃デルタ株が主流になるか？

実効再生産数

今、一人の感染者が平均何人にうつしているか

実効再生産数が1の場合

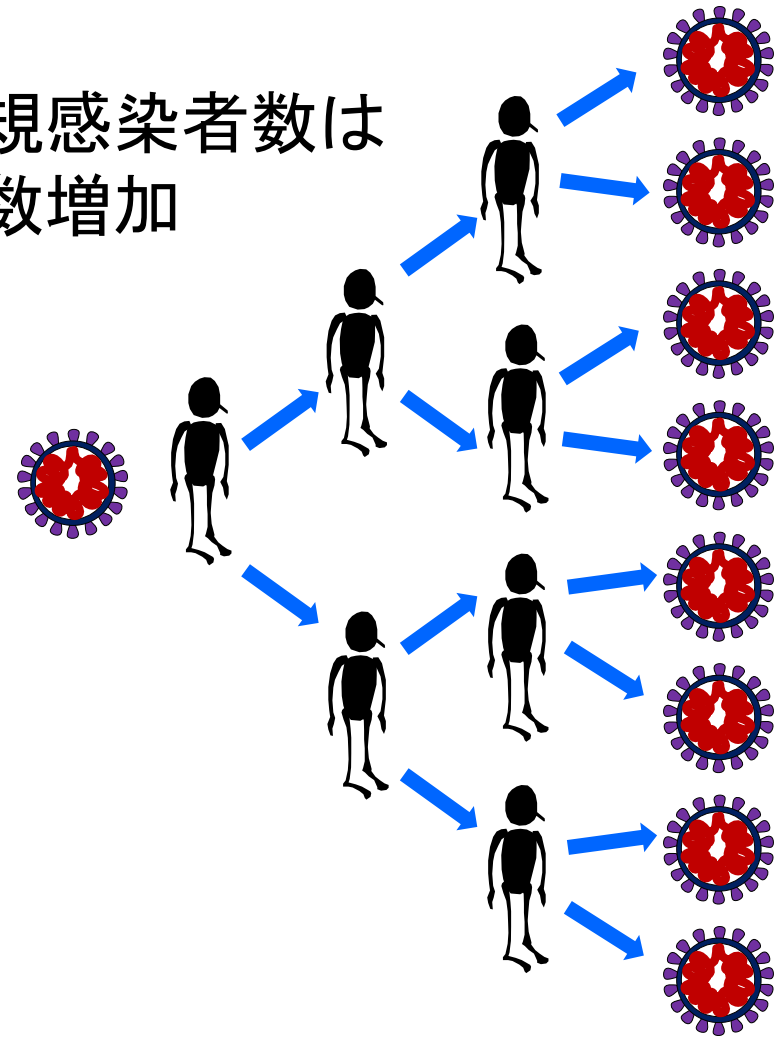
新規感染者数は一定



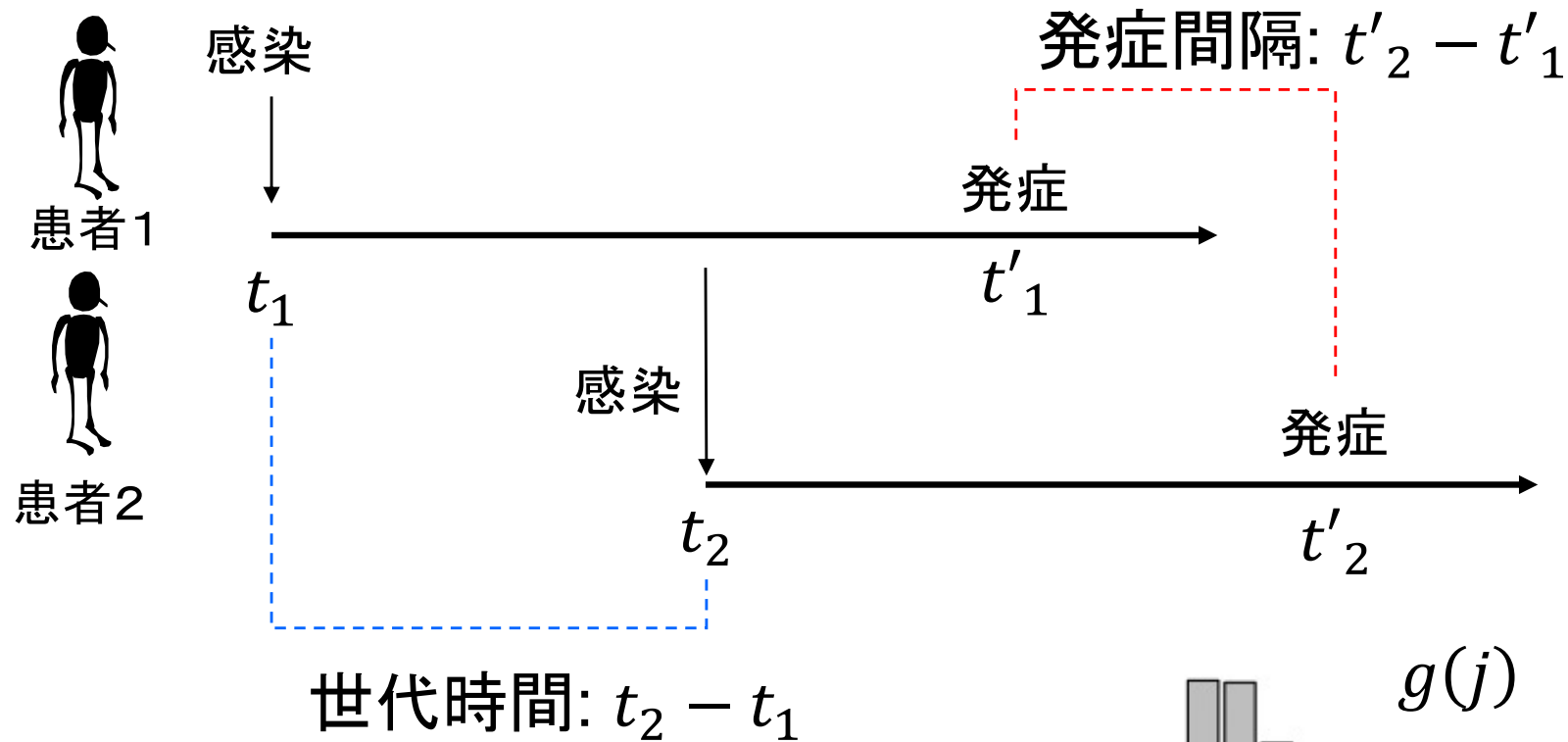
実効再生産数が1以下の場合は減少

実効再生産数が2の場合

新規感染者数は指数増加



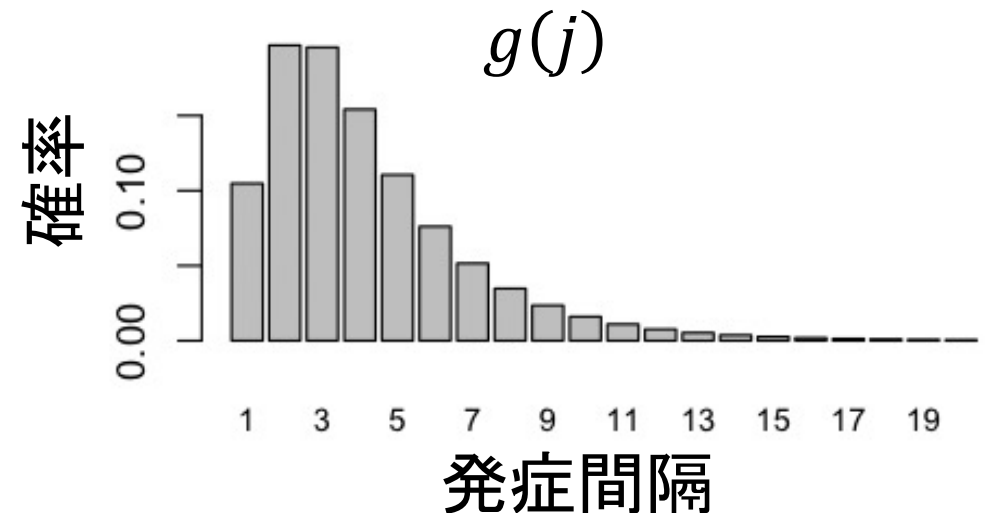
世代時間と発症間隔



$g(j)$: 発症間隔が j である確率

平均4.7, 標準偏差2.9のLogNormal

(Nishiura H et al. Int J Infect Dis. 2020)



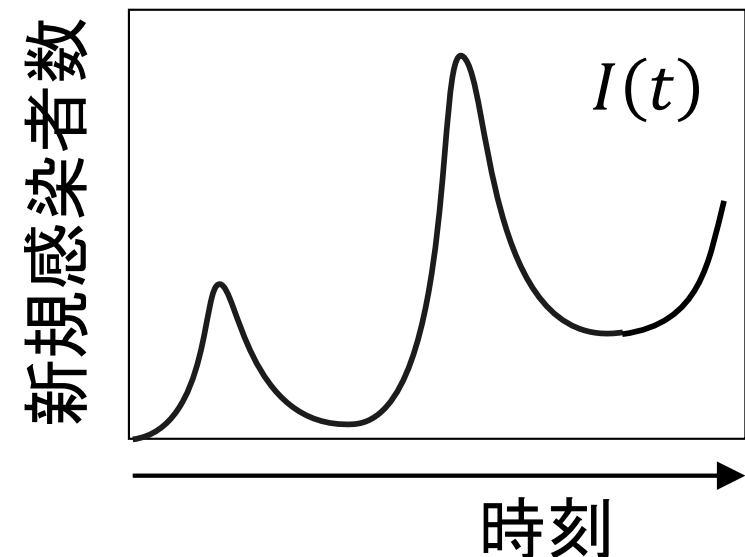
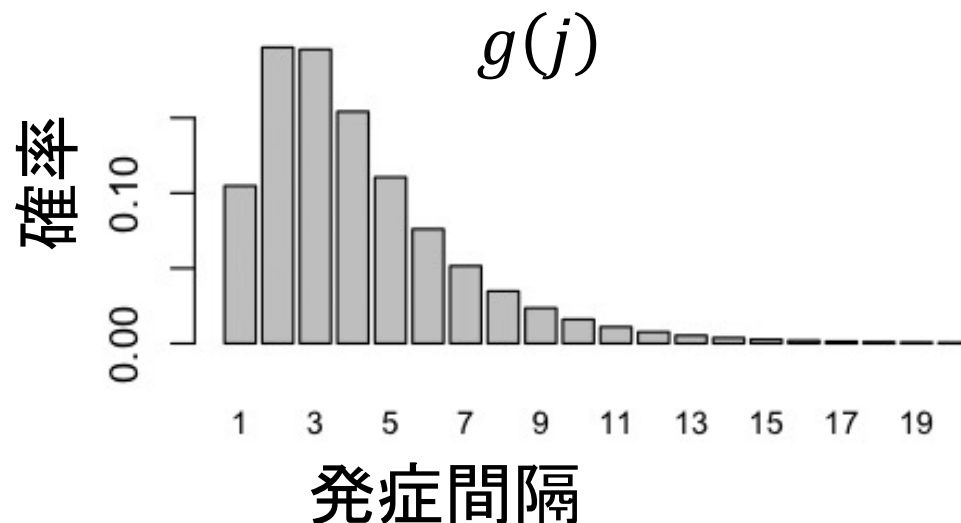
実効再生産数の計算

$I(t)$: 時刻 t における新規感染者の数

$g(j)$: 発症間隔の分布

実効再生産数

$$R(t) = \frac{I(t)}{\sum_{j=1}^l g(j)I(t-j)} \quad (1)$$



相対実効再生産数(Ito, 2021)

- 変異株の従来株に対する相対的な伝播性を表す。

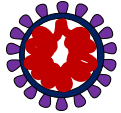
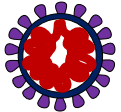
$$1 + s_i(t) = \frac{R_{A_i}(t)}{R_a(t)} \quad (2)$$

この $1 + s_i(t)$ の値を a に関する A_i の相対実効再生産数(R_{RI})とよぶ

仮定:

この $1 + s_i(t)$ は時刻 t によらず一定と考える

準備：従来株と変異株

株名	記号	実効再生産数の 相対値	時刻 t における 割合	形
従来株	a	1	$q_a(t)$	
変異株1	A_1	$1 + s_1$	$q_{A_1}(t)$	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
変異株 n	A_n	$1 + s_n$	$q_{A_n}(t)$	

株ごとの実効再生産数の計算

$I(t)$: 時刻 t における新規感染者の数

$g(j)$: 発症間隔の分布

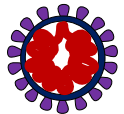
$q_a(t)$: 時刻 t における従来株 a の割合

$q_{A_i}(t)$: 時刻 t における変異株 A_i の割合



従来株 a の実効再生産数

$$R_a(t) = \frac{q_a(t)I(t)}{\sum_{j=1}^l g(j)q_a(t-j)I(t-j)} \quad (3)$$



変異株 A_i の実効再生産数

$$R_{A_i}(t) = \frac{q_{A_i}(t)I(t)}{\sum_{j=1}^l g(j)q_{A_i}(t-j)I(t-j)} \quad (4)$$

時刻 t における変異株 A_i の割合

- 変異株 A_i の新規感染者／全新規感染者

$$q_{A_i}(t) = \frac{q_{A_i}(t)I(t)}{q_a(t)I(t) + \sum_{i=1}^n q_{A_i}(t)I(t)}$$

(3)の $q_a(t)I(t) = R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j)q_a(t-j)I(t-j)$ を代入

$$q_{A_i}(t) = \frac{q_{A_i}(t)I(t)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j)q_a(t-j)I(t-j) + \sum_{i=1}^n q_{A_i}(t)I(t)}$$

時刻 t における変異株 A_i の割合

- 変異株 A_i の新規感染者／全新規感染者

$$q_{A_i}(t) = \frac{q_{A_i}(t)I(t)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j)q_a(t-j)I(t-j) + \sum_{i=1}^n q_{A_i}(t)I(t)}$$

(4)の $q_{A_i}(t)I(t) = R_{A_i}(t) \sum_{j=1}^l g(j)q_{A_i}(t-j)I(t-j)$ を代入

$$q_{A_i}(t) = \frac{R_{A_i}(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i R_{A_i}(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

時刻 t における変異株 A_i の割合

- 変異株 A_i の新規感染者／全新規感染者

$$q_{A_i}(t) = \frac{R_{A_i}(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i^n R_{A_i}(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

(2)の $R_{A_i}(t) = (1 + s_i) R_a(t)$ を代入

$$q_{A_i}(t) = \frac{(1 + s_i) R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i^n (1 + s_i) R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

時刻 t における変異株 A_i の割合

- 変異株 A_i の新規感染者／全新規感染者

$$q_{A_i}(t) = \frac{(1 + s_i) R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i^n (1 + s_i) R_a(t) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

$R_a(t)$ で通分

$$q_{A_i}(t) = \frac{(1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{\sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i^n (1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

時刻 t における変異株 A_i の割合

■ 変異株 A_i の新規感染者／全新規感染者

$$q_{A_i}(t) = \frac{(1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}{\sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) I(t-j) + \sum_i^n (1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j) I(t-j)}$$

$$I(t-1) \approx I(t-2) \approx \dots \approx I(t-l). \quad \text{を仮定 (5)}$$

$$\begin{aligned} q_{A_i}(t) &= \frac{(1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j)}{\sum_{j=1}^l g(j) q_a(t-j) + \sum_i^n (1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j)} \\ &= \frac{(1 + s_i) \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j)}{1 + \sum_i^n s_i \sum_{j=1}^l g(j) q_{A_i}(t-j)} \end{aligned} \quad (6)$$

主結果

- 時刻 t における変異株 A_i の割合は、従来株 a に対する相対実効再生産数 $(1 + s_i)$ を用いて下記のように表される

$$q_{A_i}(t) = \frac{\sum_{j=1}^l g(j) (1 + s_i) q_{A_i}(t - j)}{1 + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^l s_i g(j) q_{A_i}(t - j)}$$

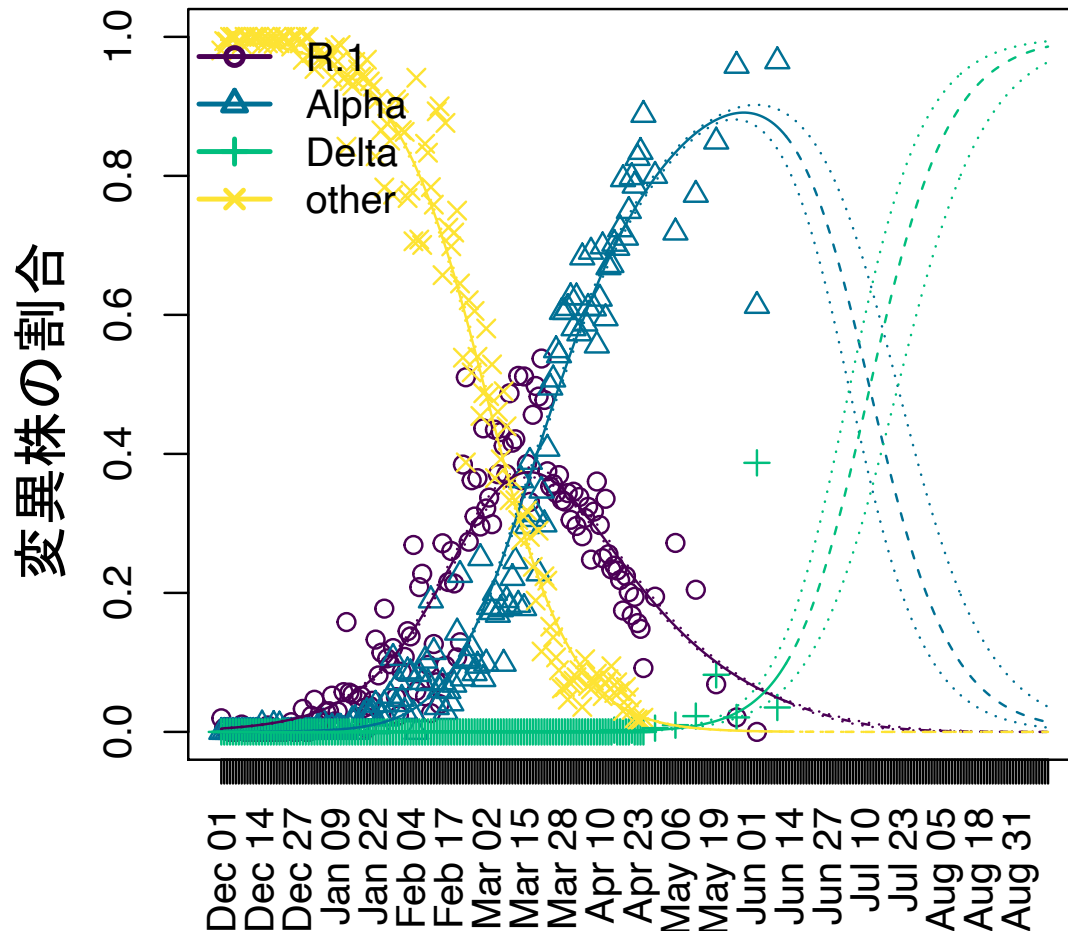
観測データからのパラメータ推定

変異株 $A_1, \dots, A_n$ の従来株 a に対する相対実効再生産数がそれぞれ $1 + s_1, \dots, 1 + s_n$ である時、時刻 d_i において、従来株 a が $N_a(d_i)$ 回、変異株 $A_1, \dots, A_n$ が $N_{A_1}(d_i), \dots, N_{A_n}(d_i)$ 回観測される確率は $q_{A_i}(d_j)$ の多項分布に従い、

$$L(s_1, \dots, s_n, q_1(t_1), \dots, q_n(t_n); N_a(d_j), N_{A_1}(d_j), \dots, N_{A_n}(d_j)) \\ = \frac{(N_a(d_j) + \sum_{i=1}^n N_{A_i}(d_j))!}{N_a(d_j)! \prod_{i=1}^n N_{A_i}(d_j)!} q_a(d_j)^{N_a(d_j)} \prod_{i=1}^n q_{A_i}(d_j)^{N_{A_i}(d_j)}$$

尤度 L を最大化する $s_1, \dots, s_n, q_1(t_1), \dots, q_n(t_n)$ を求めれば良い

実際のデータからの推定



変異株の再生産数の倍率

株	推定値	範囲
R.1	1.25倍	1.19–1.31倍
Alpha	1.44倍	1.33–1.58倍
Delta	1.95倍	1.70–2.30倍

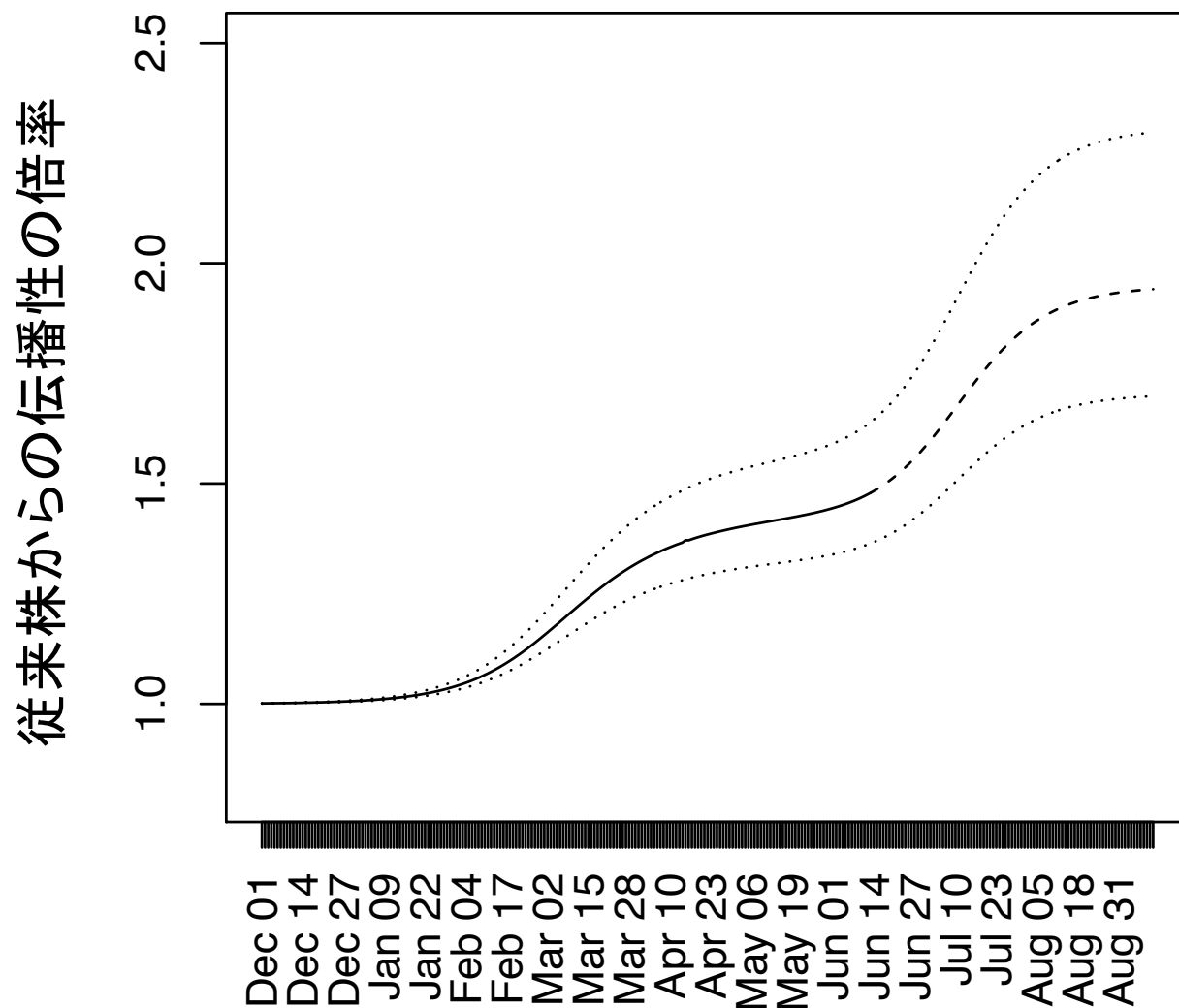
GISAIDの日本(空港検疫を除く)の株(～4/25)及び東京変異株PCR検査データ(4/26～6/14)を解析した結果。

オリンピック開会式 までにDelta株が半数を超える。

AMED伊藤班(JP20fk0108535)
京都大学・西浦博教授との共同研究

Ito, Piantham, Nishiura,
Eurosurveillance, 2021

相対的な実効再生産数の予測



Delta株の増加に伴い、国内COVID-19の伝播性は6月下旬から急増する。

8月12日にDelta株90%を超え、国内COVID-19の伝播性は従来株と比べて1.90倍、アルファ株と比べ、1.32倍となる。

第40回新型コロナウイルス感染症対策 アドバイザリーボード（令和3年6月23日）

言語切替 日本語 ? ▶ 点字ダウンロード ▶ サイト閲覧支援ツール起動（ヘルプ） | 文字サイズの変更 標準 大 特大 ▶ English site



ホーム

▼ 本文へ ▶ お問い合わせ窓口 ▶ よくある御質問 ▶ サイトマップ ▶ 国民参加の場

カスタム検索

検索

テーマ別を探す

報道・広報

政策について

厚生労働省について

統計情報・白書

所管の法令等

申請・募集・情報公開

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 健康 > 感染症情報 > 新型コロナウイルス感染症について > 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードの資料等（第31回～）

健康・医療

新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードの資料等（第31回～）

- ▶ 第42回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年7月7日）
- ▶ 第41回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年6月30日）
- ▶ 第40回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年6月23日）
- ▶ 第39回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年6月16日）
- ▶ 第38回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年6月9日）
- ▶ 第37回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年6月2日）
- ▶ 第36回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年5月26日）
- ▶ 第35回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年5月19日）

政策について

▼ 分野別の政策一覧

▼ 健康・医療

▶ 健康

▶ 食品

▶ 医療

▶ 医療保険

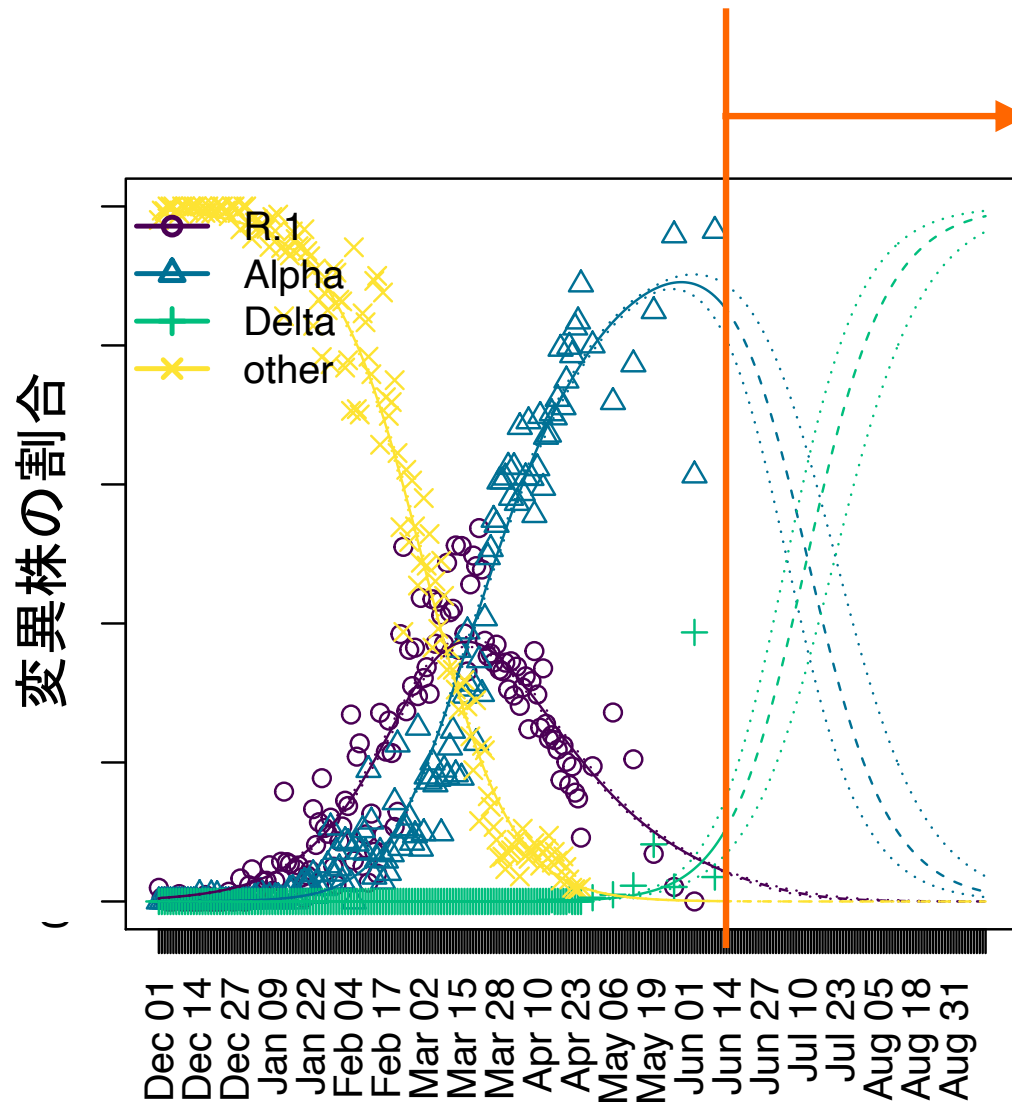
▶ 医薬品・医療機器

▶ 生活衛生

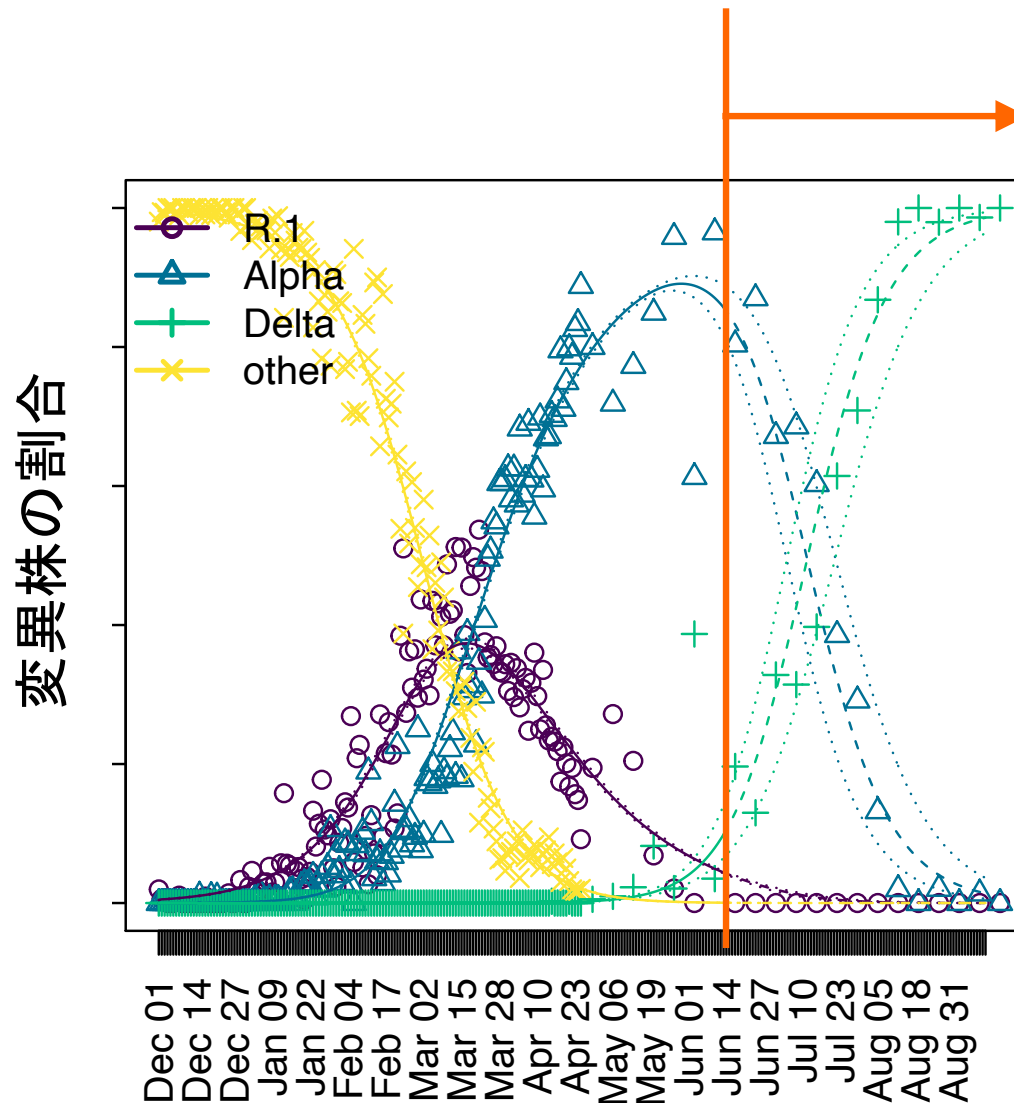
▶ 水道

変異株の割合の推移予測の検証

6月14日時点での予測



変異株の割合の推移予測の検証



6月14日時点での予測と
その後の実測値

6月23日のアドバイザリー
ボードで報告した3ヶ月予
測は、その後の実測値と
ほぼ一致した。

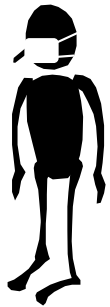
現在取り組んでいること

- 今後の変異株の流行予測
 - オミクロン株
 - ミュー株
 - デルタプラス株
- 変異株に対するワクチンの効果の解析
- 変異株と感染年齢の関係の解析

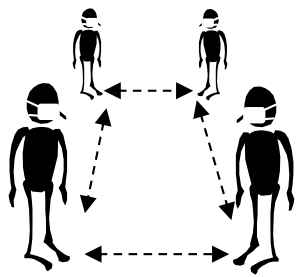


感染症から身を守るための武器

マスク



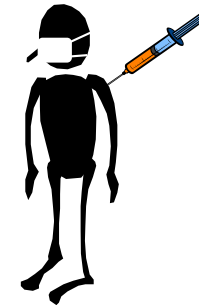
距離



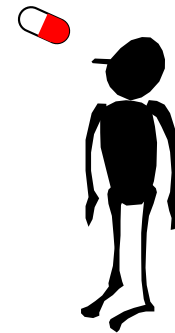
消毒



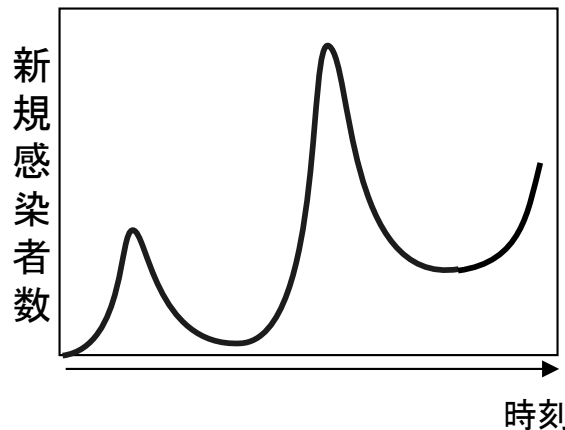
ワクチン



治療薬



情報



数式

$$q_{A_i}(t) = \frac{\sum_{j=1}^l g(j) (1 + s_i) q_{A_i}(t - j)}{1 + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^l s_i g(j) q_{A_i}(t - j)}$$

$$\lambda(a, t) = \int_0^{\infty} \beta(a, a') Y(a', t) da'$$