

2022年6月9日(木) 全学講義「感染症と免疫」

# データ科学を駆使した新型コロナウイルス感染症対策

---

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

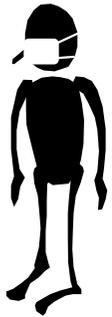
講義資料



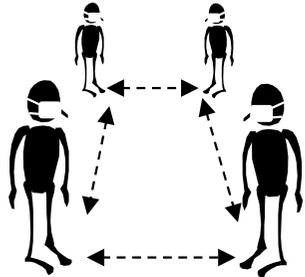
<https://www.czc.hokudai.ac.jp/bioinform/japanese/>

# 感染症から身を守るための武器

マスク



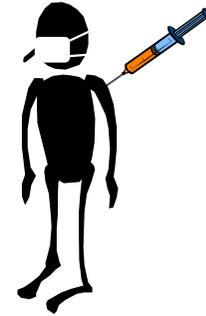
距離



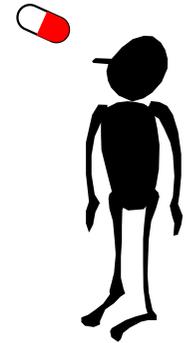
消毒



ワクチン

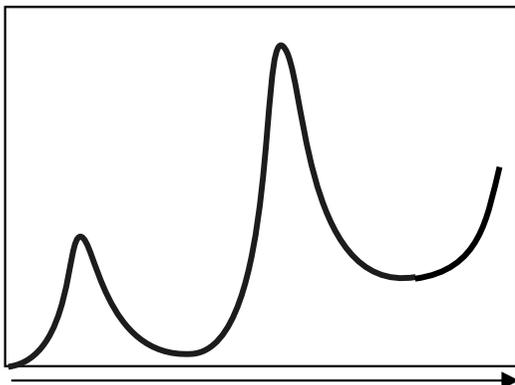


治療薬



情報

新規感染者数



時刻



数式

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

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

博士(工学)

# 伊藤公人



[~1999年]

北海道大学工学研究科(山本章博先生)  
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(田中譲先生)  
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

# 本日の講義内容

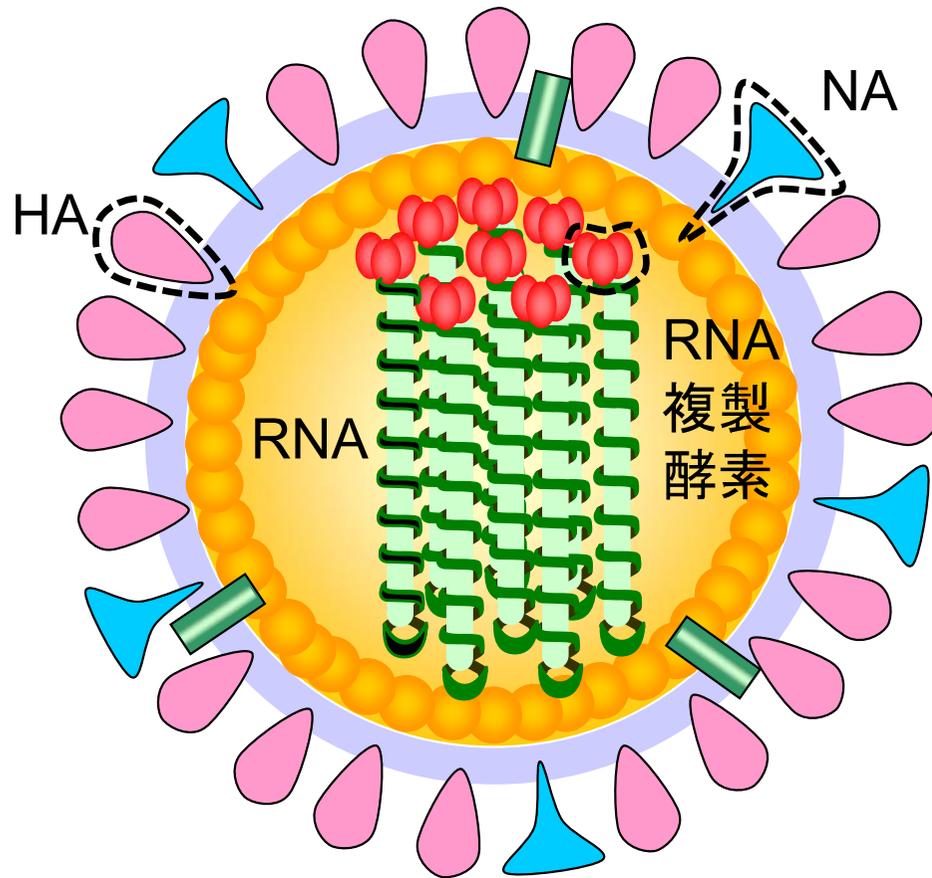
---

1. ウイルスとその進化
2. 感染症のビッグデータ解析
3. デルタ株の流行予測

# RNAウイルスの構造

## (A型インフルエンザウイルス)

粒子表面のHAタンパクとNAタンパク:  
主要抗原(抗体のターゲット)



粒子内部にRNA遺伝子がある

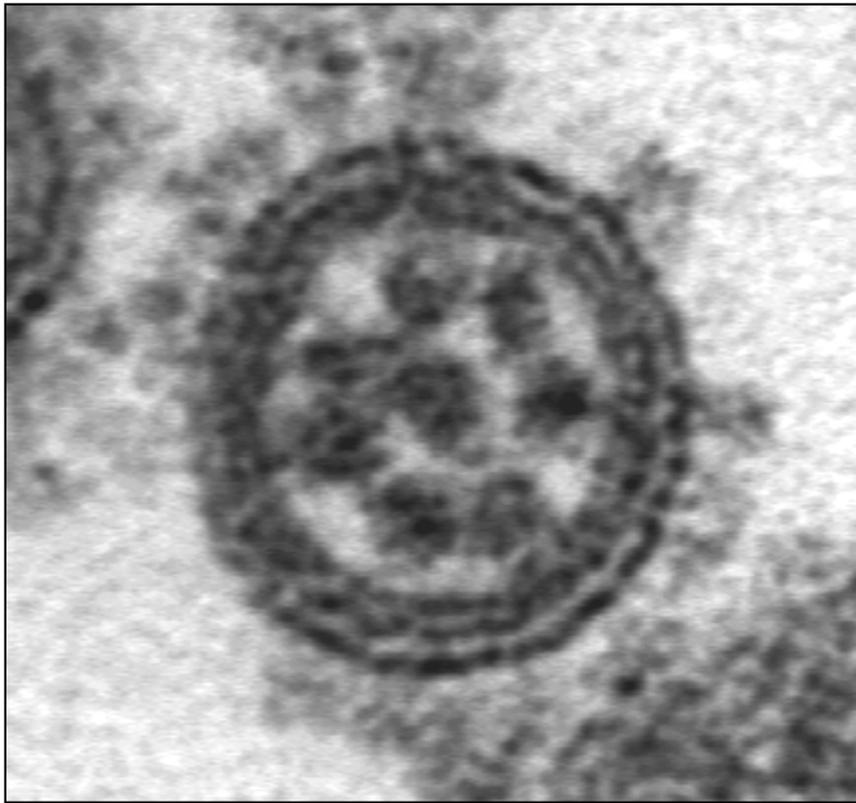


[Noda T., *Nature* (2006)]

# 電子顕微鏡写真

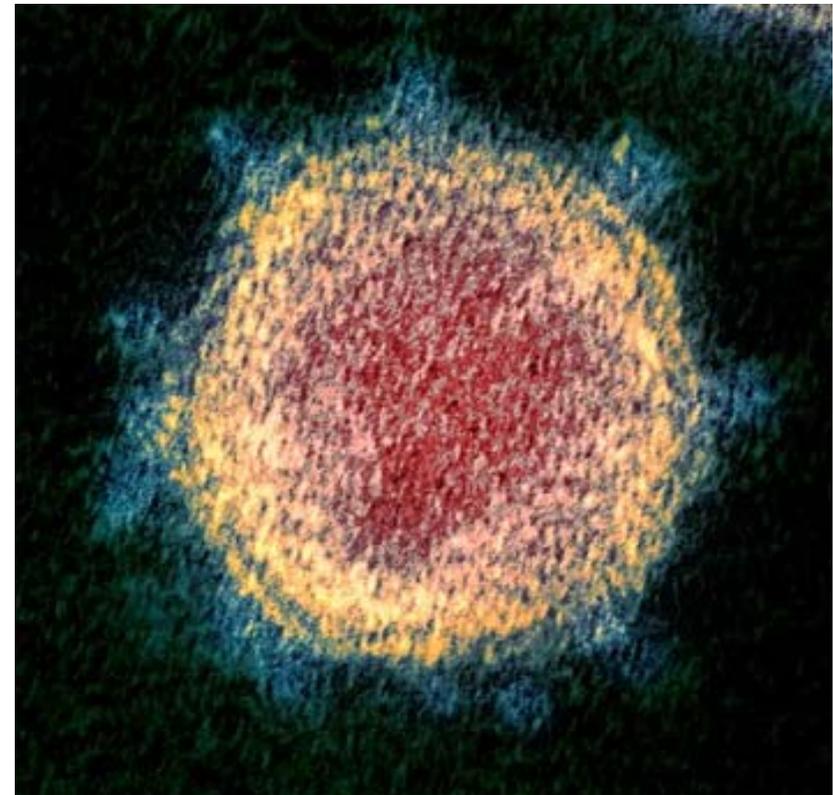
---

インフルエンザウイルス



Noda et al, Nature (2006)

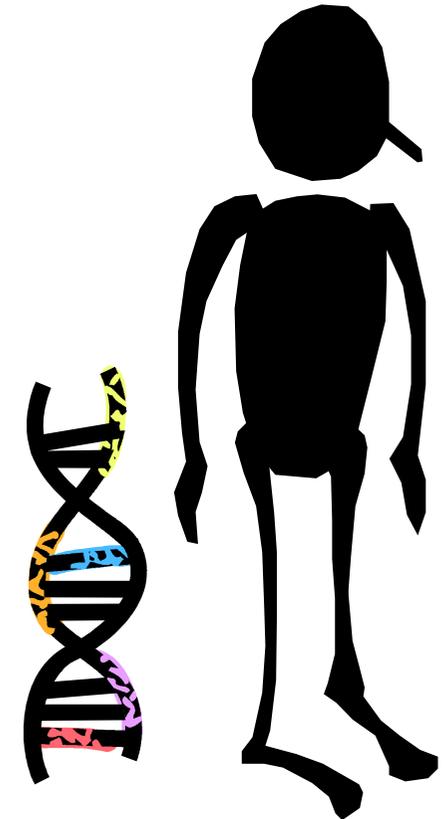
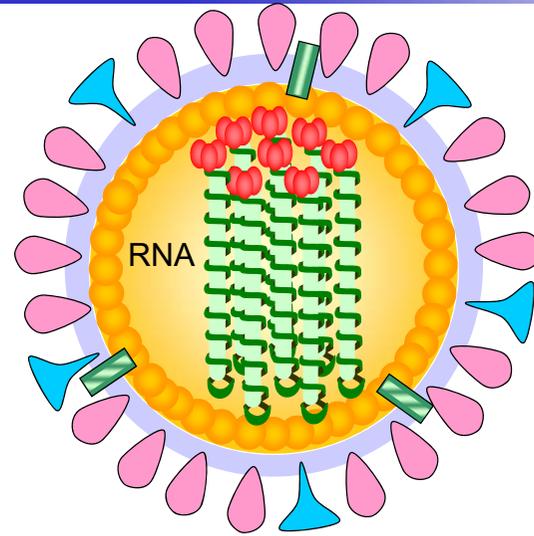
SARS-CoV-2



NIAID-RML

# ウイルスの遺伝子の例

Segment	Length (nucleotides)	Encoded Protein	Length (polypeptide)
1	2,313	PB2	759
2	2,341	PB1	757
3	2,209	PA	716
4	1,736	HA	566
5	1,520	NP	498
6	1,467	NA	469
7	1,002	M1 M2	252 97
8	890	NS1 NS2	230 121



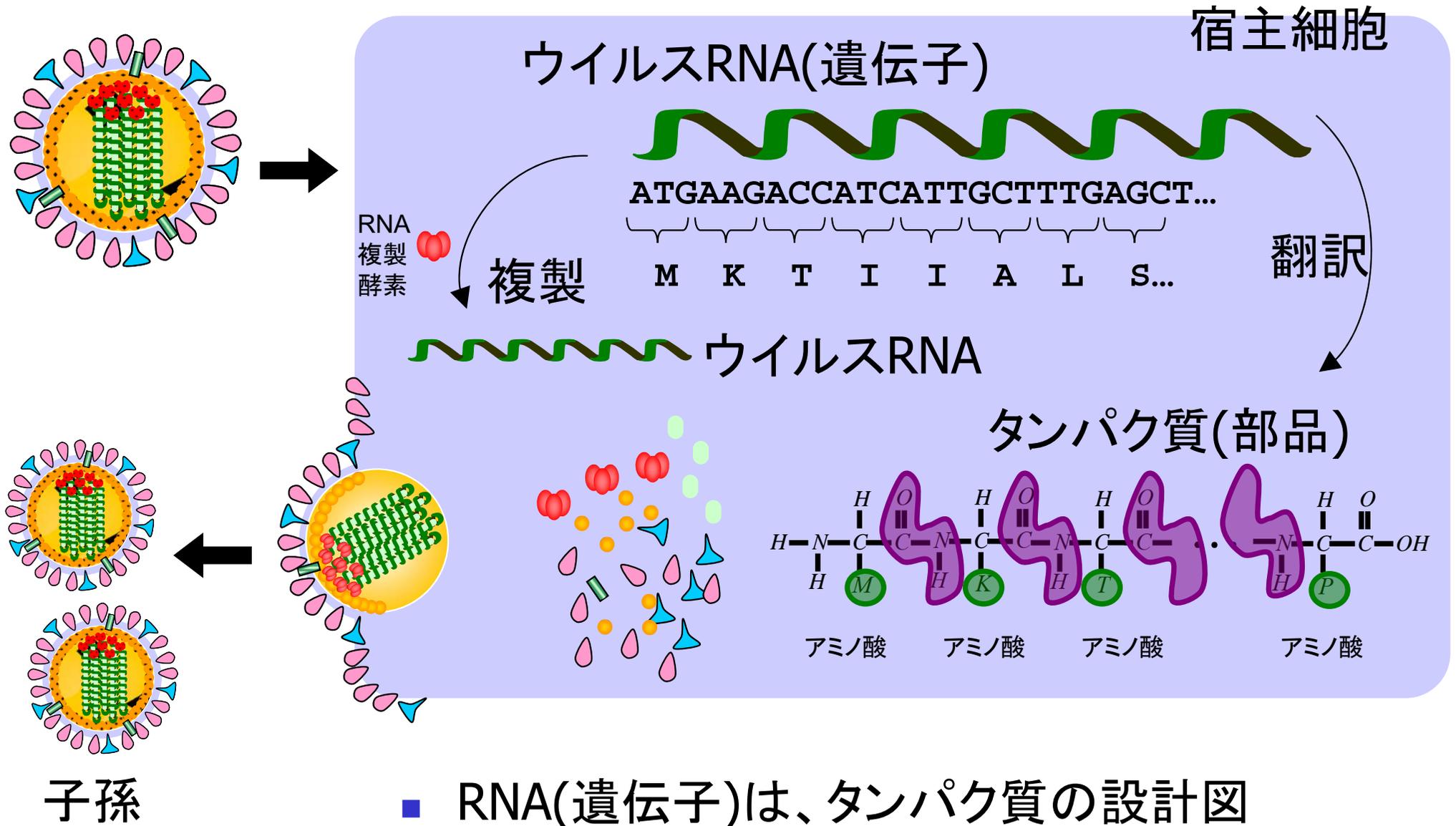
インフルエンザウイルス  
13,000塩基=13KB

400字詰原稿用紙で32枚

ヒトゲノム  
3,000,000,000塩基=3GB

DVDで1枚

# RNAウイルスの複製



# チェーンメール

# 「幸福の手紙」

WITH LOVE ALL THINGS ARE POSSIBLE

This paper has been sent to you for good luck. The original copy is in New England. It has been around the world nine times. The luck has now been sent to you. You will receive good luck within four days of receiving this letter, providing, you in turn send it on. This is no joke. You will receive it in the mail. Send copies to people you think need good luck. Don't send money as fate has no price. Do not keep this letter. It must leave your hands within 96 hours. An RAF officer received \$70,000. Joe Elliot received \$40,000 and lost it because he broke the chain. While in the Philippines, Gene Walsh lost his wife six days after receiving the letter. He failed to circulate the letter. However, before her death he received \$7,755,000. Please send 20 copies of the letter and see what happens in four days. The chain comes from Venezuela and was written by Saul Anthony Decroup, a missionary from South America. Since the copy must make a tour around the world, you must make 20 copies and send them to friends and associates. After a few days you will get a surprise. This is true even if you aren't superstitious. Do note the following: Constantion Dias received the chain in 1953. He asked his secretary to make 20 copies and send them out. A few days later he won the lottery of two million dollars. Carle Dadditt, an office employee, received the letter and forgot it had to leave his hands within 96 hours. He lost his job. Later, after finding the letter again, he mailed out the 20 copies. A few days later he got a better job. Dalan Fairchild received the letter and not believing, threw the letter away. Nine days later he died. Remember, send no money, and please don't ignore this.

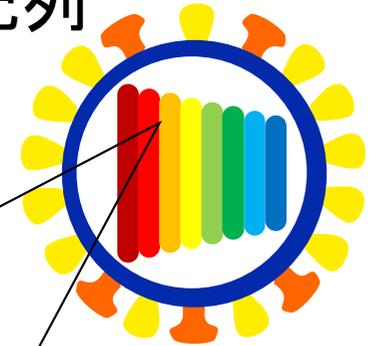
IT WORKS

- 受信者に手紙のコピーを作るよう指示している。
- 写し手が文言・言い回しを変え、手紙が効果的な「ころし文句」を獲得することがある。
- 手紙の内容がチェーンメールだと世の中に認識されると、流通量は激減する。

# 1968年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの遺伝子

## 1968年の株: A/Aichi/2/1968(H3N2) HAの遺伝子配列

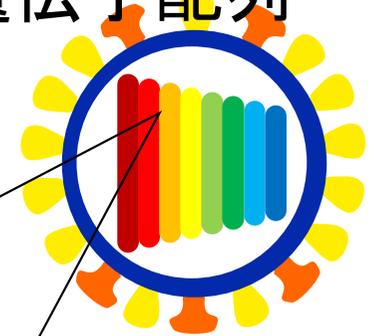
```
ATGAAGACCATCATTGCTTTGAGCTACATTTTCTGTCTGGCTCTCGGCCAAGACCTTCCAGGAAATGACA
ACAGCACAGCAACGCTGTGCCTGGGACATCATGCGGTGCCAAACGGAACACTAGTGAAAACAATCACAGA
TGATCAGATTGAAGTGAATAATGCTACTGAGCTAGTTCAGAGCTCCTCAACGGGGAAAATATGCAACAAT
CCTCATCGAATCCTTGATGGAATAGACTGCACACTGATAGATGCTCTATTGGGGGACCCTCATTGTGATG
TTTTTCAAATGAGACATGGGACCTTTTCGTTGAACGCAGCAAAGCTTTCAGCAACTGTTACCCTTATGA
TGTGCCAGATTATGCCTCCCTTAGGTCACTAGTTGCCTCGTCAGGCACTCTGGAGTTTATCACTGAGGGT
TTCACCTGGACTGGGGTCACTCAGAATGGGGGAAGCAATGCTTGCAAAGGGGACCTGGTAGCGGTTTTT
TCAGTAGACTGAACTGGTTGACCAAATCAGGAAGCACATATCCAGTGCTGAACGTGACTATGCCAAACAA
TGACAATTTTGACAAACTATACATTTGGGGGATTACCACCCGAGCACGAACCAAGAACAACCAGCCTG
TATGTTCAAGCATCAGGGAGAGTCACAGTCTTACCAGGAGAAGCCAGCAAACATAATCCCGAATATCG
GGTCCAGACCCTGGGTAAGGGGTCTGTCTAGTAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTTAAGCCGGGAGA
CGTACTGGTAATTAATAGTAATGGGAACCTAATCGCTCCTCGGGGTTATTTCAAATGCGCACTGGGAAA
AGCTCAATAATGAGGTCAGATGCACCTATTGATACCTGTATTTCTGAATGCATCACTCCAAATGGAAGCA
TTCCAATGACAAGCCCTTTCAAACGTAAACAAGATCACATATGGAGCATGCCCAAGTATGTTAAGCA
AAACACCCTGAAGTTGGCAACAGGGATGCGGAATGTACCAGAGAAACAACTAGAGGCCATTCGGGCGCA
ATAGCAGGTTTTCATAGAAAATGGTTGGGAGGGAATGATAGACGGTTGGTACGGTTTCAGGCATCAAAATT
CTGAGGGCACAGGACAAGCAGCAGATCTTAAAAGCACTCAAGCAGCCATCGACCAAATCAATGGGAAATT
GAACAGGGTAATCGAGAAGACGAACGAGAAATTCATCAAATCGAAAAGGAATTCTCAGAAGTAGAAGGG
AGAATTCAGGACCTCGAGAAATACGTTGAAGACACTAAAATAGATCTCTGGTCTTACAATGCGGAGCTTC
TTGTCGCTCTGGAGAATCAACATAACAATTGACCTGACTGACTCGGAAATGAACAAGCTGTTTGAAAAAC
AAGGAGGCAACTGAGGGAAAATGCTGAAGAGATGGGCAATGGTTGCTTCAAATATAACCACAAATGTGAC
AACGCTTGCATAGAGTCAATCAGAAATGGTACTTATGACCATGATGTATACAGAGACGAAGCATTAAACA
ACCGTTTTAGATCAAAGGTGTTGAACTGAAGTCTGGATACAAAGACTGGATCCTGTGGATTTCTTTGC
CATATCATGCTTTTTGCTTTGTGTTGTTTTGCTGGGGTTCATCATGTGGGCCTGCCAGAGAGGCAACATT
AGGTGCAACATTTGCATTTGAGTGTATTA
```



# 1971年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの遺伝子

## 1971年の株: A/Hong Kong/46/1971(H3N2)HAの遺伝子配列

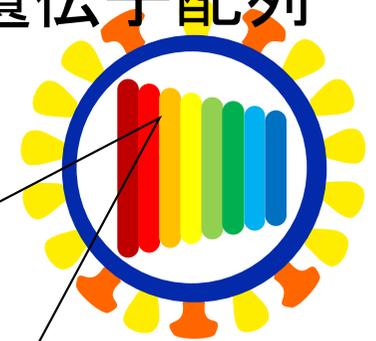
ATGAAGACCATCATTGCTTTGAGCTACATTTTCTGTCTG<sup>A</sup>CTCTCGGCCAAGACCTTCCAGGAAATGACA  
ACAGCA<sup>AGG</sup>GCAACGCTGTGCCTGGGACATCATGCGGTGCCAAACGGAACACTAGTGAAAACAATCACAGA  
TGATCAGA<sup>C</sup>TGAAGTGA<sup>CT</sup>AAATGCTACTGAGCTAGTTCA<sup>A</sup>AGCTCCTCAACGGGGAAAATATGCAACAAT  
CCTCATCGAATCCTTGATGGAAT<sup>G</sup>GACTGCACACTGATAGATGCTCTATTGGGGGACCCTCATTGTGATG  
TTTTTCAA<sup>AA</sup>TGAGACATGGGACCTTTTTCGTTGAACGCAGCAAAGCTTTCAGCAACTGTTACCCTTATGA  
TGTGCCAGATTATGCCTCCCTTAGGTC<sup>ACTAG</sup>CTGCCTCGTCAGGCACTCTGGAGTTTATCACTGAGGGT  
TTC<sup>ACT</sup>TGGACTGGGGTCACTCAGAATGGGGGAAGCAATGCTTGCAAAGGGGACCTGGTAGCGGTTTTT  
TCAGTAGACTGAACTGGTTGACCAAATCAGGA<sup>A</sup>CAC<sup>C</sup>TATCCAGTGCTGAACGTGACTATGCCAAACAA  
TGACAATTTTGACAAACTATA<sup>CA</sup>TTTGGGGG<sup>G</sup>TTCCACCACCCGAGCAC<sup>G</sup>ACCAAGAACAAACCAGCCTG  
TATGTTCAAGCATCAGGGAGAGTCACAGTCTCTACCAGGAGAAGCCAGCAA<sup>ACTATA</sup>ATCCCGAATATCG  
G<sup>AT</sup>CCAGACCCTGGGTAAGGGGTCTGTCTAGTAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTTAAGCCGGGAGA  
CGTACT<sup>T</sup>GTAATTAATAGTAATGGGAACCTAATCGCTCCTCGGGGTTATTTCAA<sup>AA</sup>TGCGCACTGGGAAA  
AGCTCAATAATGAGGTCAGATGCACCTATTGATACCTGTATTTCTGAATGCATCACTCCAAATGGAAGCA  
TTCCAATGACAA<sup>A</sup>CCCTTTCAA<sup>AA</sup>C<sup>A</sup>TAAACAAGATCACATATGGAGCATGCCCAAGTATGTTAAGCA  
AAACACCC<sup>T</sup>AAGTTGGCAACAGGGATGCGGAATGTACCAGAGAAACAA<sup>AC</sup>CAGAGGCC<sup>T</sup>ATTCGGCGCA  
ATAGCAGGTTTTCATAGAAAATGGTTGGGAGGGAATGATAGACGGTTGGTACGGTTTTCAGGCATCAA<sup>AA</sup>TT  
CTGAGGGCACAGGACAA<sup>G</sup>CGGCAGATCTTAAAAGCACTCAAGCAGCCATCGACCAAATCAATGGGAAAT  
GAACAGG<sup>A</sup>TAATCGAGAAGACGAACGAGAAATTC<sup>CA</sup>TCAAATCGAAAAGGAAT<sup>TCT</sup>CAGAAGTAGAAGGG  
AGAATTCAGGACCTCGAGAAATACGTTGAAGACACTAAAATAGATCT<sup>A</sup>TGGTCTTACAATGCGGAGCTTC  
TTGTCGCT<sup>A</sup>TGGAGAATCAACATA<sup>CA</sup>ATTGA<sup>T</sup>CTGACTGACTCGGAAATGAACAA<sup>A</sup>CTGTTTGAAAAAC  
AAG<sup>A</sup>AGGCAACTGAGGGAAAATGCTGAAGACATGGGCAATGGTTGCTTCAA<sup>AA</sup>TATA<sup>CC</sup>ACAAATGTGAC  
AACGCTTGCATAGAGTCAATCAGAAATG<sup>G</sup>CACTTATGACCATGATGTATACAGAGACGAAGCATTAAACA  
AC<sup>A</sup>AGGTTTCAGATCAAAGGTGTTGAACTGAAGTCTGGATACAAAGACTGGATCCTGTGGATTTCTTTG  
CATATCATGCTTTTTGCTTTGTGTTGTTTTGCTGGGGTTCATCATGTGGGCCTGCCAGAGAGGCAACATT  
AGGTGCAACATTTGCATTTGAGTGTA<sup>A</sup>TA



# 2005年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの遺伝子

## 2005年の株: A/New York/191/2005(H3N2) HAの遺伝子配列

```
ATGAAGACTATCATTGCTTTGAGCTACATTCTATGTCTGGTTTTCGCTCAAAAACTTCCCGGAAATGACA  
ACAGCACGGCAACGCTGTGCCTTGGGCACCATGCAGTACCAAACGGAACGATAGTGAAAACAATCACGAA  
TGACCAATTTGAAGTFACTAATGCTACTGAGCTGGTTCAGAGTTCCTCAACAGGTGGAATATGCGACAGT  
CCTCATCAGATCCTTGATGGAGAAAAACTGACACTAATAGATGCTCTATTGGGAGACCCTCAGTGTGTATG  
GCTTCCAAAATAAGAAATGGGACCTTTTTATTGAACGCAGCAAAGCCTACAGCAACTGTTACCCTTATGA  
TGTGCCGGATTATGCCTCCCCTTAGGTCACTAGTTGCCTCATCCGGCACACTGGAAATTTAACCAATGAAAGC  
TTCAAATTGGACTGGAGTCACTCAAAATGGAACAAGCTCTGCTTGCAAAGGAGATCTAAATAACAGTTTCT  
TTAGTAGATTGAATTGGTTGACCCACTTAAAATTCAAATACCCAGCATTGAACGTGACTATGCCAAACAA  
TGAAAAATTTGACAAATTTGTACATTTGGGGGGTTCACCACCCGGTACGGACAATGACCAAATCAGCCTA  
TATGCTCAAGCTTTCAGGAAGAATCACAGTCTCTACCAAAGAAGCCAACAAACTGTAATCCCGAATATCG  
GATCTAGACCCAGGGTAAGGGATATCCCCAGCAGAATAAGCATCTATTGGACAATAGTAAAACCGGGAGA  
CATACTTTTGATTAACAGCACAGGGAATCTAATTGTCTCCTCGGGGTACTTTCAAATACGAAGTGGGAAA  
AGCTCAATAATGAGATCAGATGCACCCATTGGCAAATGCAAATTCGAATGCATCACTCCAAATGGAAGCA  
TTCCCAATGACAAACCATTTCAAAATGTAAACAGGATCACATATGGGGCCTGTCCCAGATATGTTAAGCA  
AAACACTCTGAAATTGGCAACAGGGATGCGAAATGTACCAGAGAAACAAACTAGAGGCATATTTGGCGCA  
ATCGCGGGTTTCATAGAAAATGGTTGGGAGGGAAATGGTGGATGGTTGGTACGGTTTCAGGCATCAAAATT  
CTGAGGGAATAGGACAAGCAGCAGATCTCAAAAGCACTCAAGCAGCAATCAACCAAATCAATGGGAAGCT  
GAATAGGTTGATCGGGAAAACCAACGAGAAATTCATCAGATTGAAAAAGAATTCAGAAAGTAGAAGGG  
AGAATTCAGGACCTCGAGAAATATGTTGAGGACACTAAAATAGATCTCTGGTCATACAACCGCGGAGCTTC  
TTGTGCCTGGAGAACCAACATAACAATTGATCTAACTGACTCAGAAATGAACAAACTGTTTGAAAGAAC  
AAAGAAGCAACTGAGGGAAAATGCTGAGGATATGGGCAATGGTTGTTCAAAATATAACCACAAATGTGAC  
AATGCCTGCATAGGGTCAATCAGAAATGGAACTTATGACCATGATGTATACAGAGATGAGGCATTGAACA  
ACCGGTTCCAGATCAAAGGTGTTGAGCTGAAGTCAGGATACAAAGATTGGATCCTATGGATTTCTTTGC  
CATATCATGTTTTTTGCTTTGTGTTGCTTTGTTGGGGTTCATCATGTGGGCCTGCCAAAAAGGCAACATT  
AGGTGCAACATTTGCATTTGAGTGCATTA
```



一般の生物ゲノムの進化  
速度は、 $10^{-9}$ /site·year

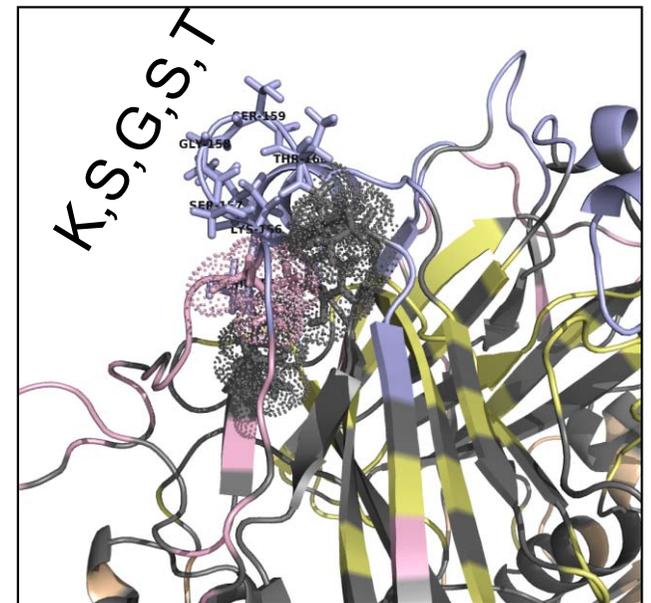
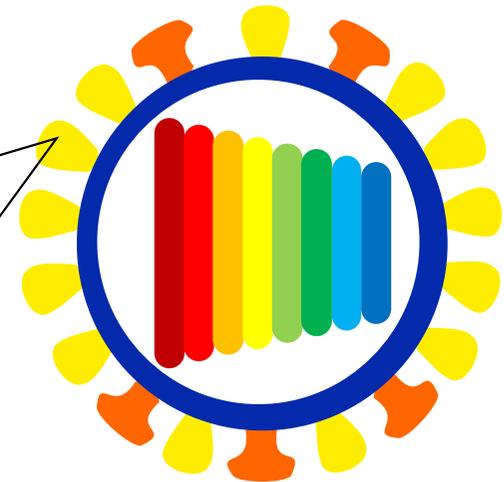
インフルエンザウイルスの  
HA タンパクの進化速度は、  
 $10^{-3}$ /site·year

約百万倍も進化が速い。

# 1968年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの氨基酸配列

1968年の株: A/Aichi/2/1968(H3N2) HAの氨基酸配列

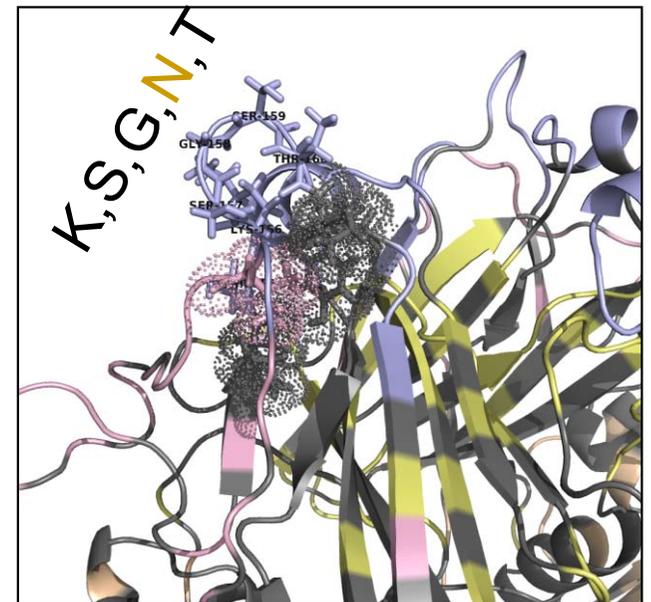
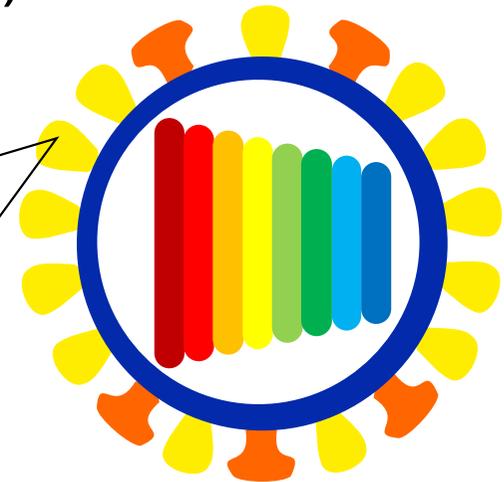
```
MKTIIALSYIFCLALGQDLPGNDNSTATLCLGHHA  
VPNGTLVKTITDDQIEVTNATELVQSSSTGKICNN  
PHRILDGIDCTLIDALLGDPHCDVFQNETWDLFVE  
RSKAFSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFITEG  
FTWTGVTQNGGSNACKRGPGSGFFSRLNWLTKSGS  
TYPVLNVTMPNNDNFDKLYIWGIHHPSTNQEQTSL  
YVQASGRVTVSTRRSQQTIIIPNIGSRPWVRLSSR  
ISIIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYFKMRTGK  
SSIMRSDAPIDTCISECITPNGSIPNDKPFQNVNK  
ITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGLFGA  
IAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKS  
TQAAIDQINGKLNRVIEKTNEKFHQIEKEFSEVEG  
RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDL  
TDSEMNKLFEKTRRQLRENAEEMGNGCFKIYHKCD  
NACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKS  
GYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNI  
RCNICI
```



# 1971年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの氨基酸配列

1971年の株: A/Hong Kong/46/1971(H3N2)HAの氨基酸配列

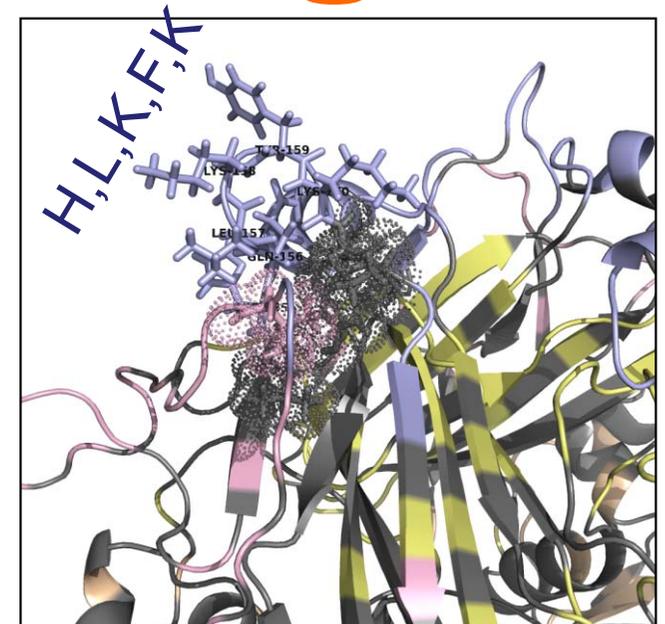
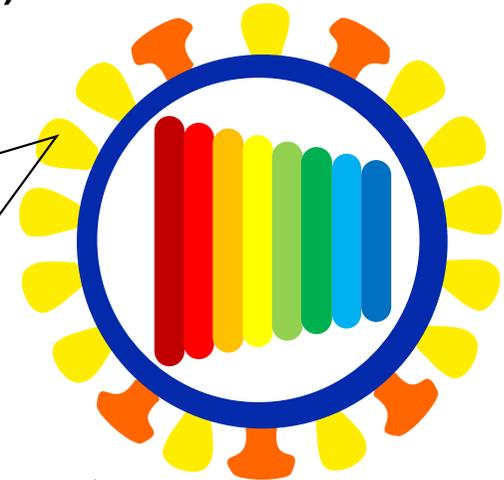
MKTI I ALSYIFCL I LGQDLPGNDNS KATLCLGHHA  
VPNGTLVKTITDDQ I EVTNATELVQSSSTGKICNN  
PHRILDG M DCTLIDALLGDPHCDVFQNETWDLFVE  
RSKAFSNCYPYDVPDYASLRSL A ASSGTLEFITEG  
F'TWTGVTQNGGSNACKRGP GSGFFSRLNWLTKSG N  
TYPVLNVTMPNNDNF DKLYIWG M HHPST D QEQTSL  
YVQASGRVTVSTRRSQQTII PNIGSRPWV RGLSSR  
ISIIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYFKMRTGK  
SSIMRSDAPIDTCISECITPNGSIPNDKPFQN I NK  
ITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGLFGA  
IAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKS  
TQAAIDQINGKLNRI I EKTNEKFHQIEKEFSEVEG  
RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVAM ENQHTIDL  
TDSEMNKLF EKTRRQLRENAE D MGNGCFKIYHKCD  
NACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKS  
GYKDWILWISFAISCFLLCVVLLGFIMWACQRGNI  
RCNICI



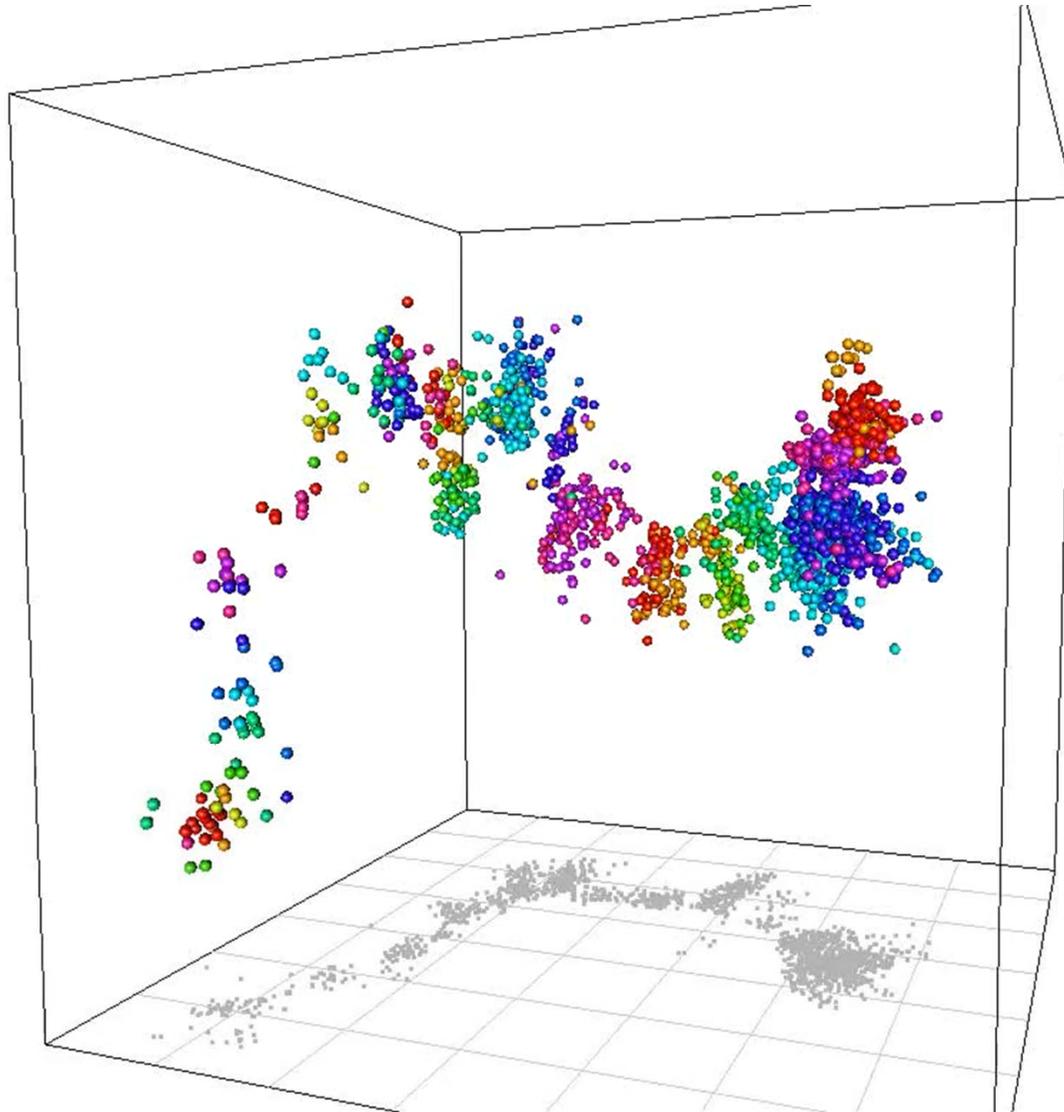
# 2005年のH3N2亜型の インフルエンザウイルスの氨基酸配列

2005年の株: A/New York/191/2005(H3N2) HAの氨基酸配列

MKTI IALSYI LCLVFAQKLPGNDNSTATLCLGHHA  
VPNGTIVKTITNDQIEVTNATELVQSSSTGGICDS  
PHQILDGENCTLIDALLGDPQCDGFQNKKWDLFIE  
RSKAYSNCPYPDVPDYASLRSLVASSGTLEFNES  
FNWTGVTQNGTSSACKRRSNNSSFRLNWLTHLKF  
KYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPGTDNDQISL  
YAQASGRITVSTKRSQQTVIPNIGSRPRVRDIPSR  
ISIIYWTIVKPGDILLINSIGNLIAPRGYFKIRSGK  
SSIMRSDAPIGKCNSECITPNGSIPNDKPFQNVNR  
ITYGACP RYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGA  
IAGFIENGWEGMVDGWYGFRRHQNSEGIGQAADLKS  
TQAAINQINGKLNRLIGKTNEKFHQIEKEFSEVEG  
RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDL  
TDSEMKNLFE RTKKQLRENAEDMGNGCFKIYHKCD  
NACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKS  
GYKDWILWISFAISCFLLCVALLGFIMWACQKGNIR  
RCNICI



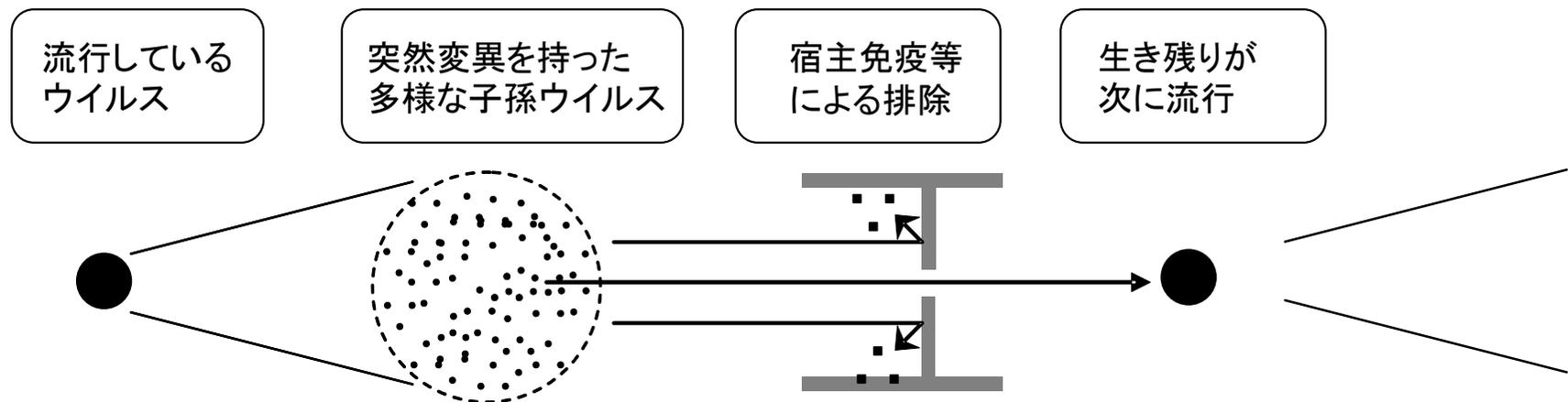
# A香港型(H3N2)ウイルスの流行における HA配列の三次元空間での時間発展



各点はウイルス株を表す。  
点間の相対距離は、配列間で異なるアミノ酸数を表す。

# RNAウイルスの生き残り戦略

- RNAポリメラーゼ(複製酵素)が精度が低い。
  - 遺伝子のコピーミスが起こりやすい。
  - 子孫ウイルスの多様性。
  - 環境に適応したウイルスだけが生き残る。



# 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)
- 368,081株の塩基配列を公開 (GISAID)  
(内 H1N1pdm09ウイルス 63,969株)

## ■ COVID-19

- 毎日の陽性者数と死者数を発表 (WHO, 国)
- 11,217,326株の塩基配列を公開 (GISAID)

2022年6月6日現在

# Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling

2021年7月

Built with [nextstrain/ncov](#). Maintained by [the Nextstrain team](#). Enabled by data from [GISAID](#).

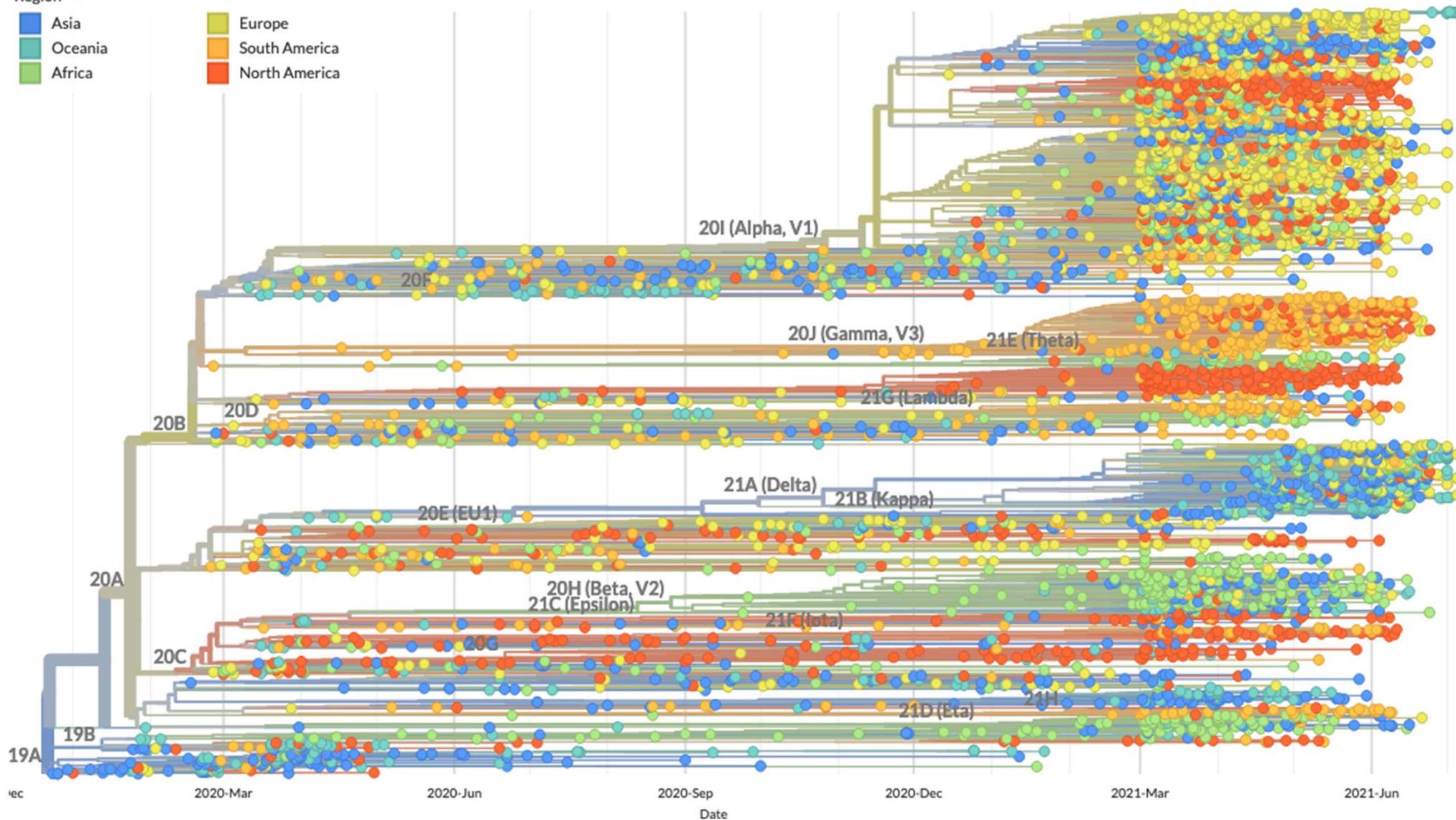
Showing 4049 of 4049 genomes sampled between Dec 2019 and Jul 2021.

## Phylogeny

Region ^

- Asia
- Oceania
- Africa
- Europe
- South America
- North America

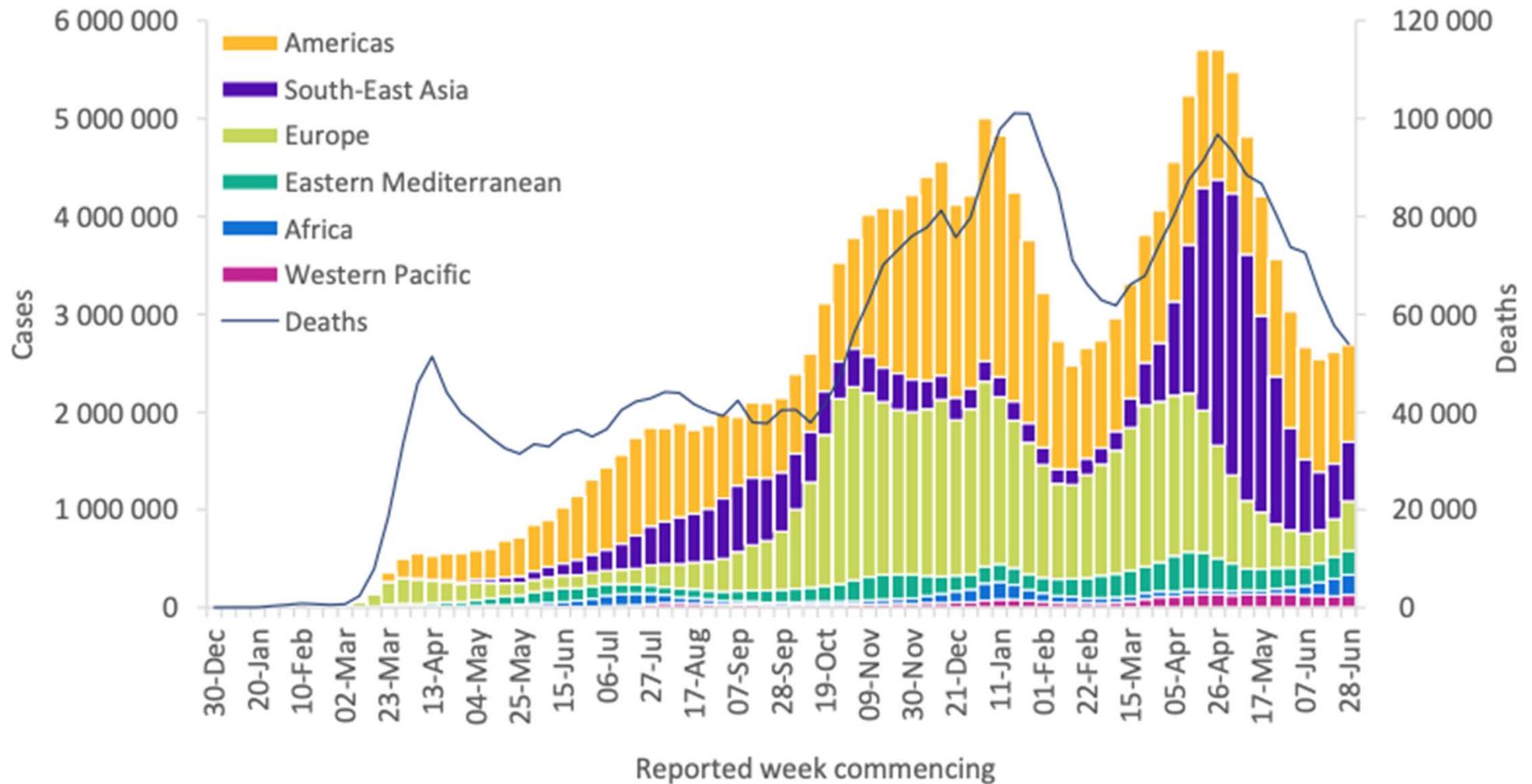
ZOOM TO SELECTED RESET LAYOUT



SARS-CoV-2進化のリアルタイム可視化 (<http://nextstrain.org>)

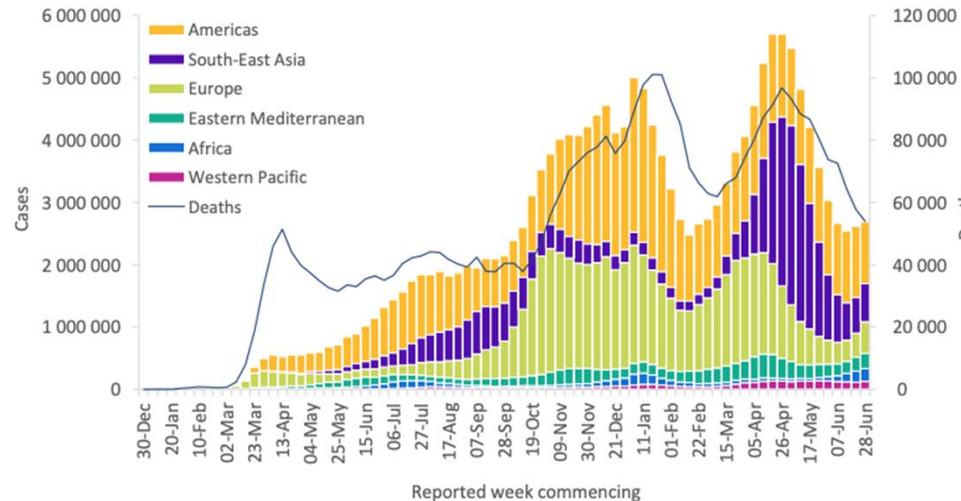
# 世界のCOVID-19の流行状況

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



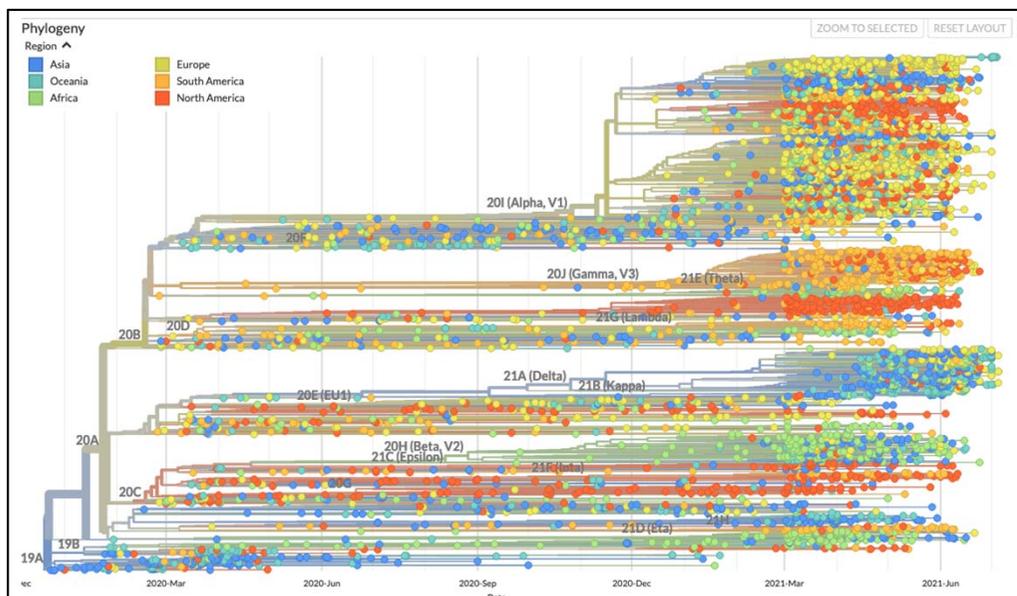
# 疫学解析と進化生物学解析

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



## ■ 疫学解析

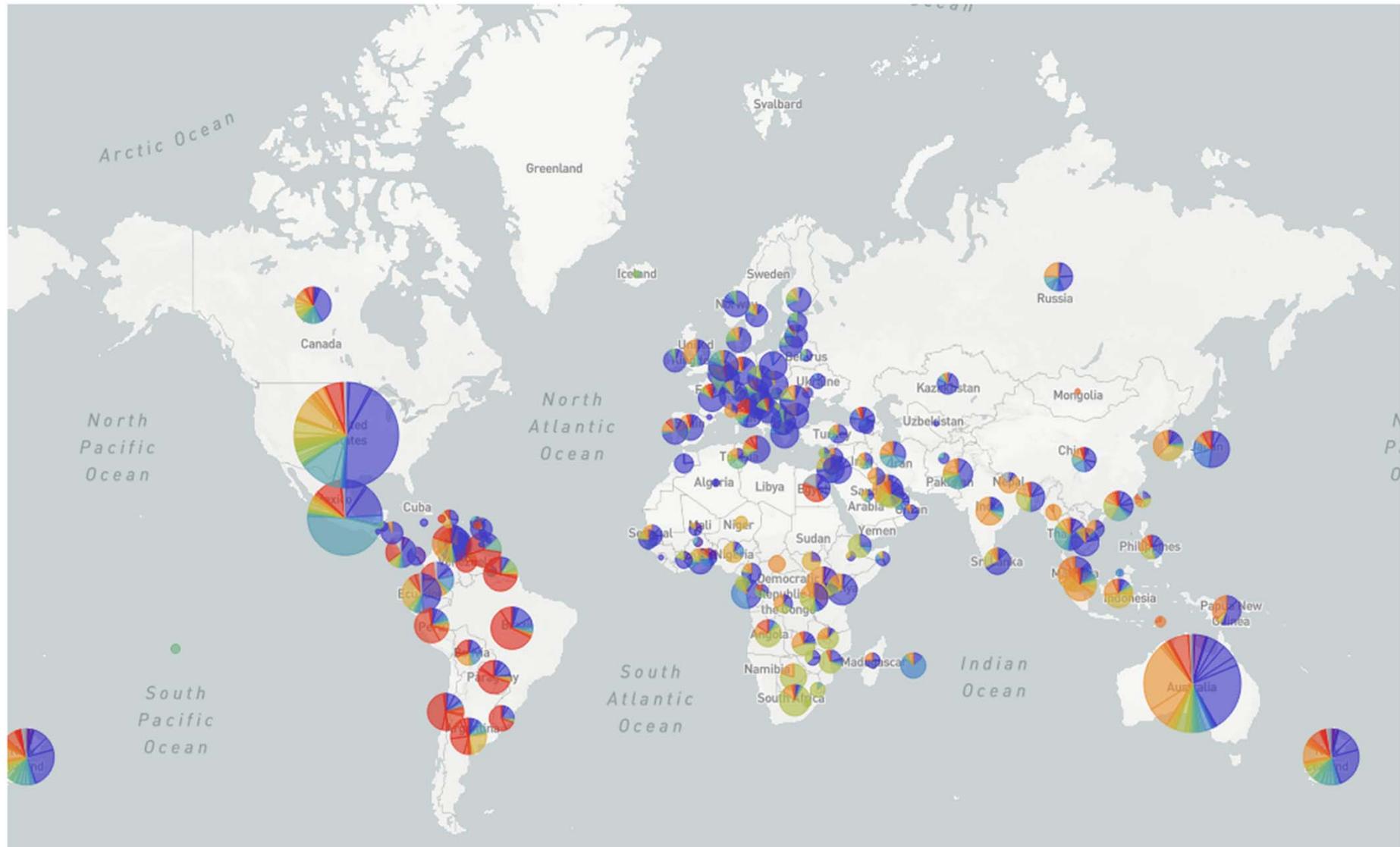
- 基本再生産数( $R_0$ )および実効再生産数( $R_t$ )の推定
- SIRモデルによる $R_0$ の推定
- 再生方程式による $R_t$ の推定



## ■ 進化生物学解析

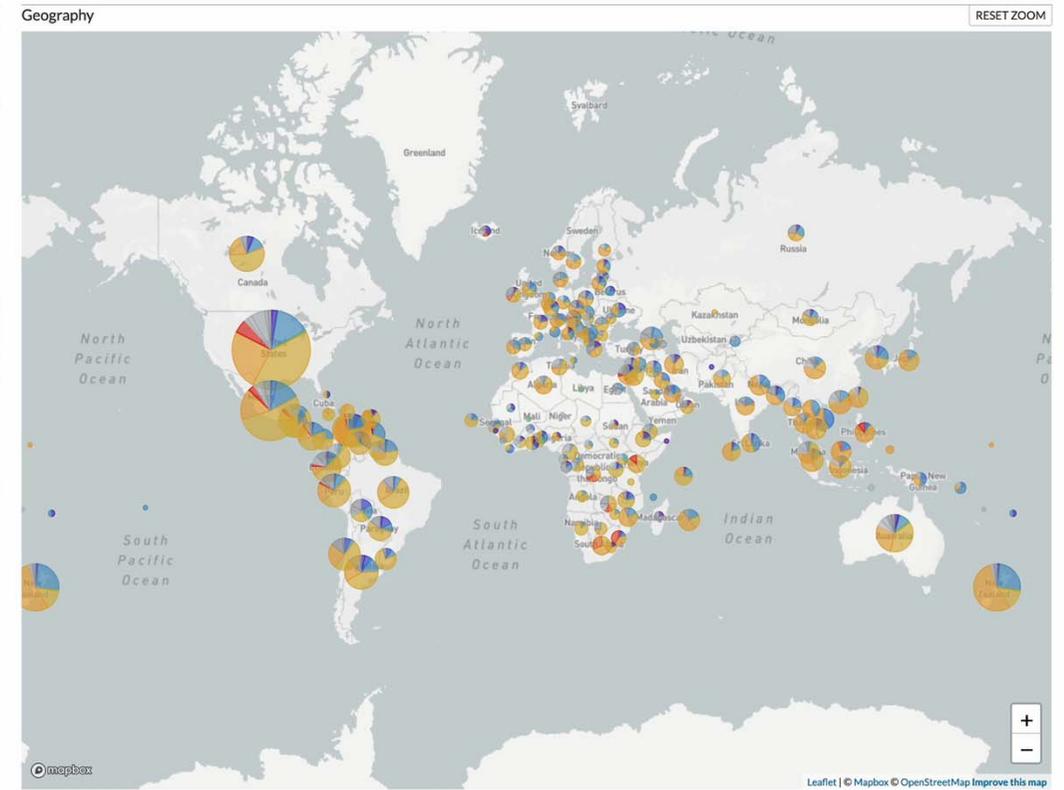
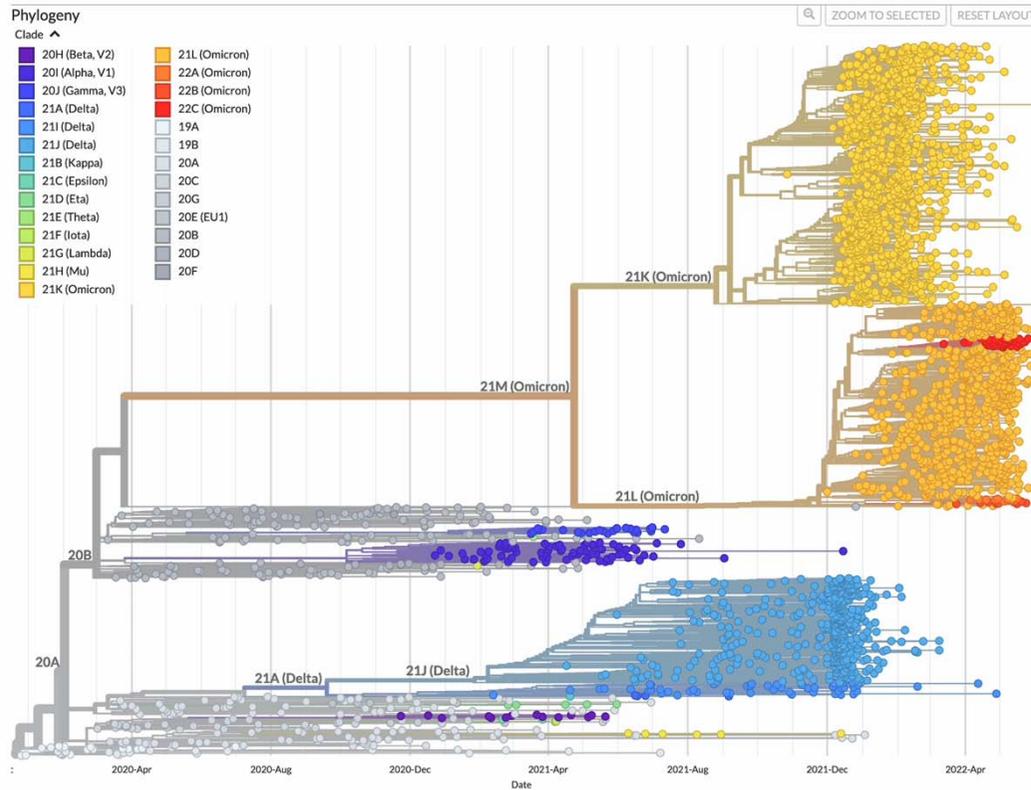
- 進化系統解析
- Coalescent 理論
- Allele頻度の変化の解析
- 自然選択の解析

# 各系統の流行状況



SARS-CoV-2系統のリアルタイム可視化 (<http://nextstrain.org>)

# 地球規模のウイルス進化の様子



# 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 Ito<sup>1</sup>, Chayada Piantham<sup>2</sup>, Hiroshi Nishiura<sup>3</sup>**

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

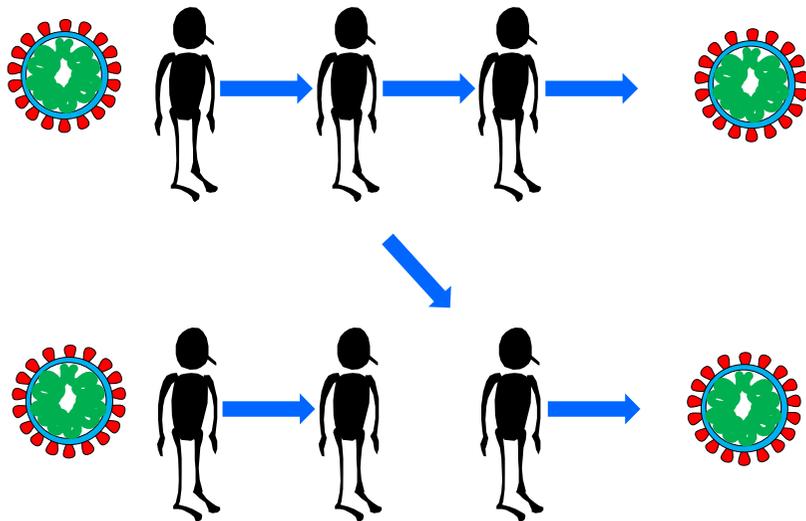
- デルタ株の伝播性はどのくらい高いか？
- 日本でいつ頃デルタ株が主流になるか？

# 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

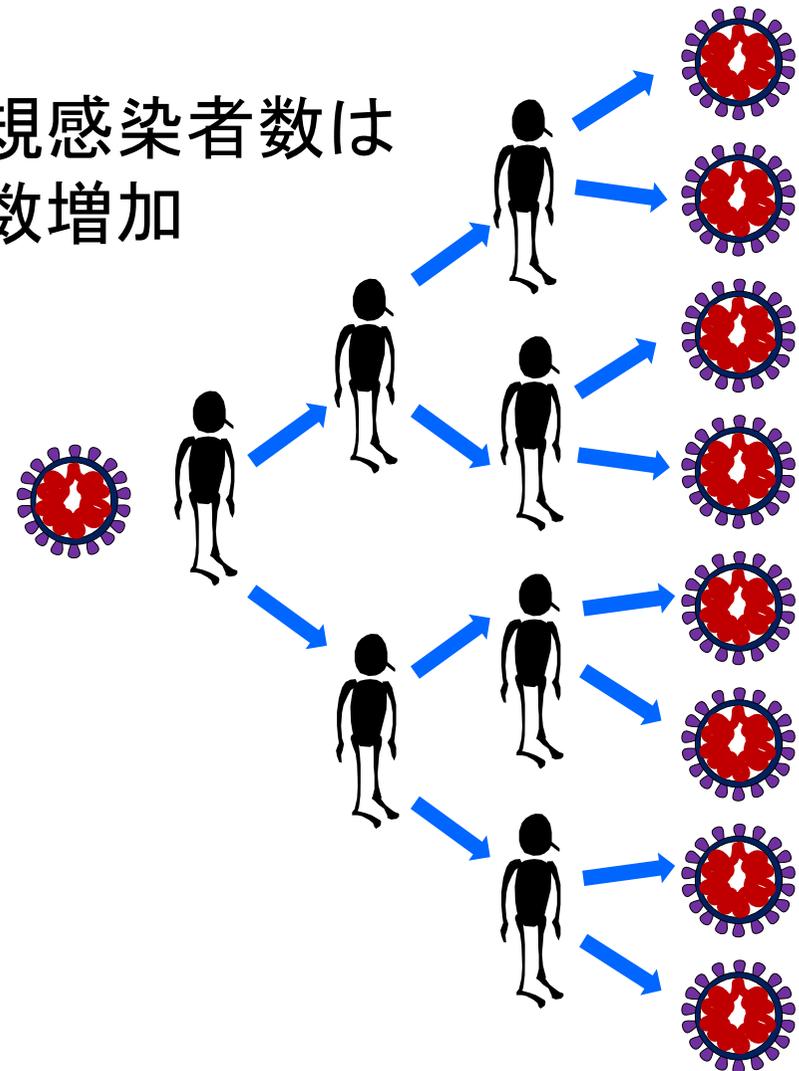
新規感染者数は一定



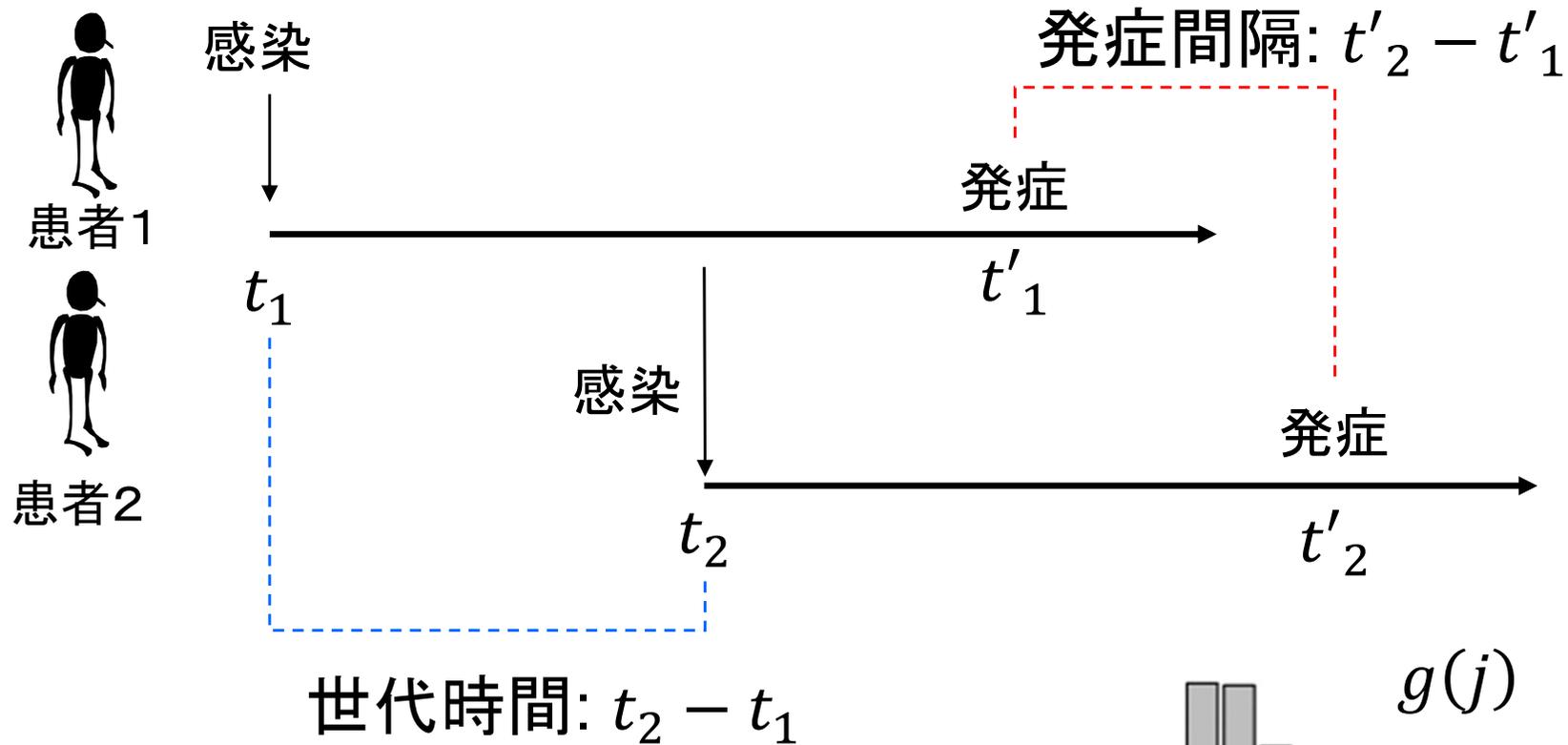
実効再生産数が1以下の場合は減少

実効再生産数が2の場合

新規感染者数は指数増加



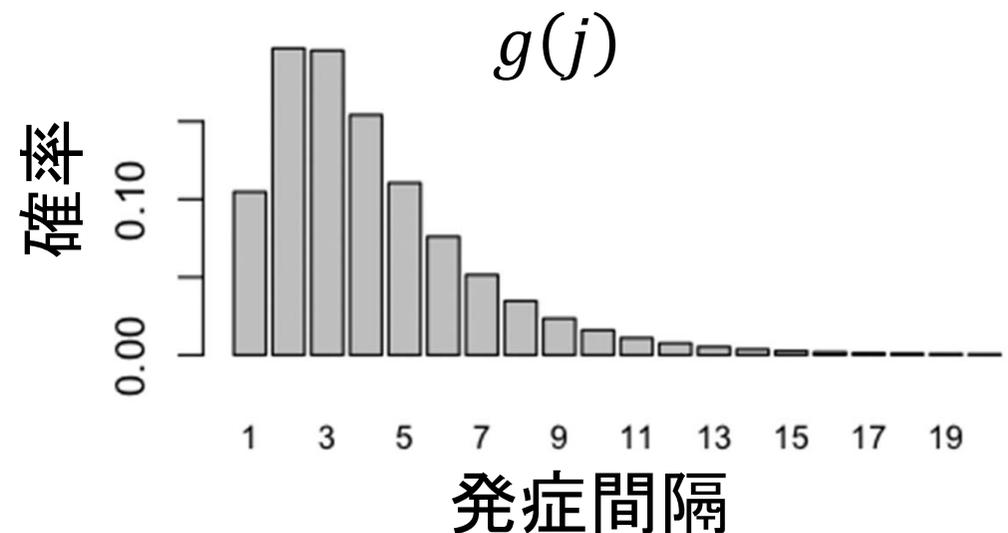
# 世代時間と発症間隔



$g(j)$  : 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)

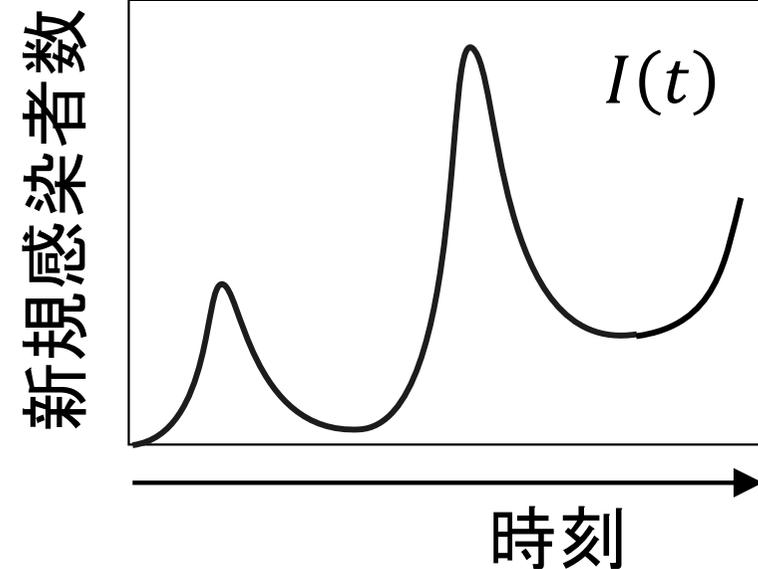
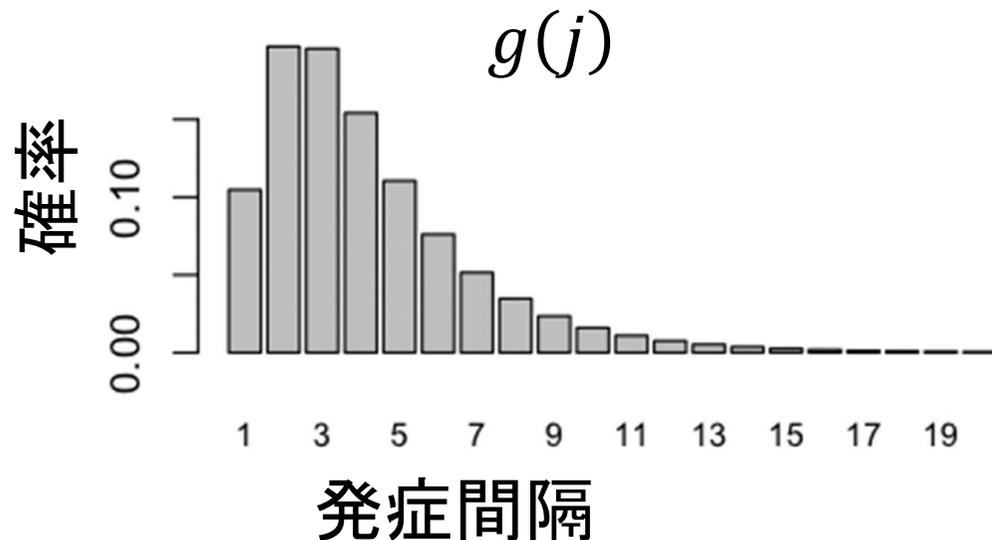


# 実効再生産数の計算

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

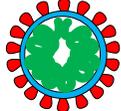
$$1 + s_i(t) = \frac{R_{A_i}(t)}{R_a(t)} \quad (2)$$

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

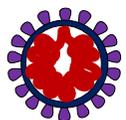
$q_a(t)$  : 時刻  $t$  における従来株  $a$  の割合

$q_{A_i}(t)$  : 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

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

# 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

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

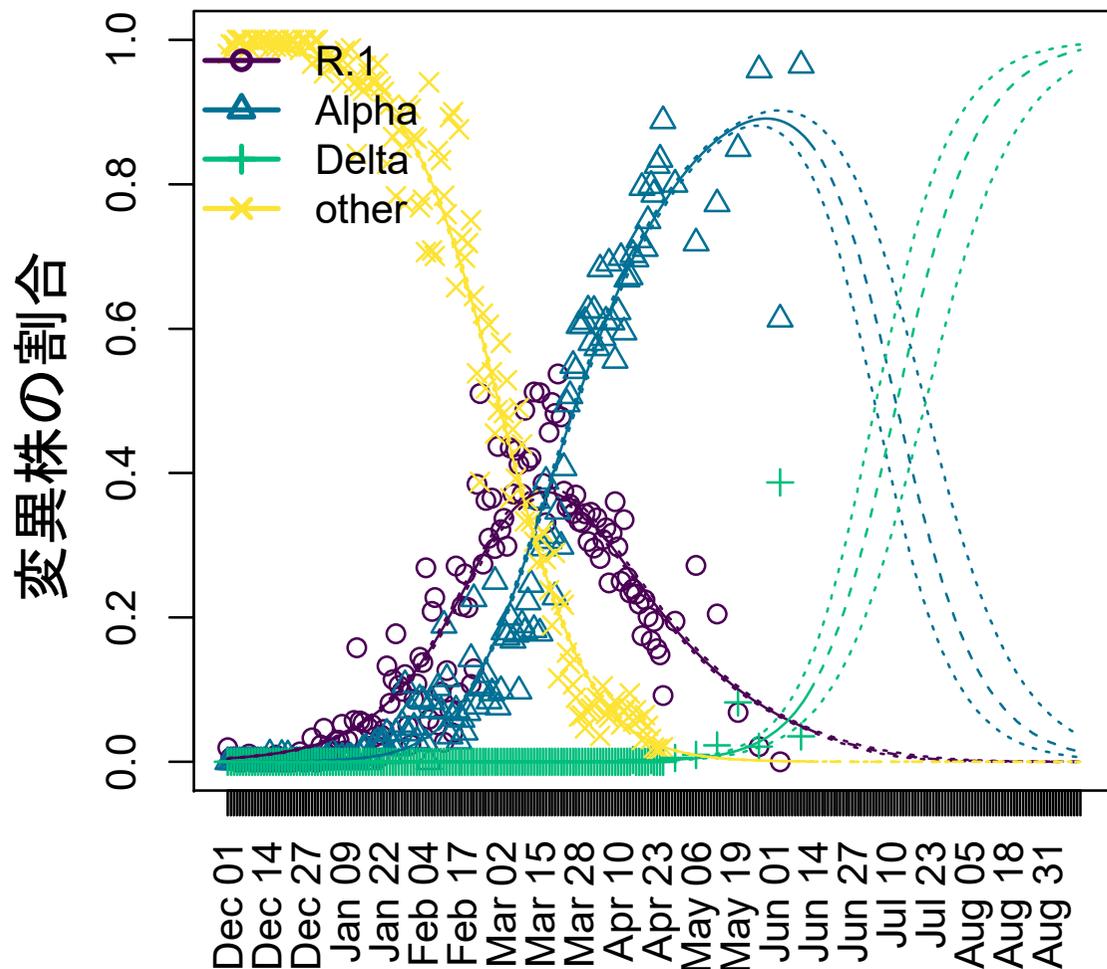
# 観測データからのパラメータ推定

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	<b>1.95倍</b>	1.70–2.30倍

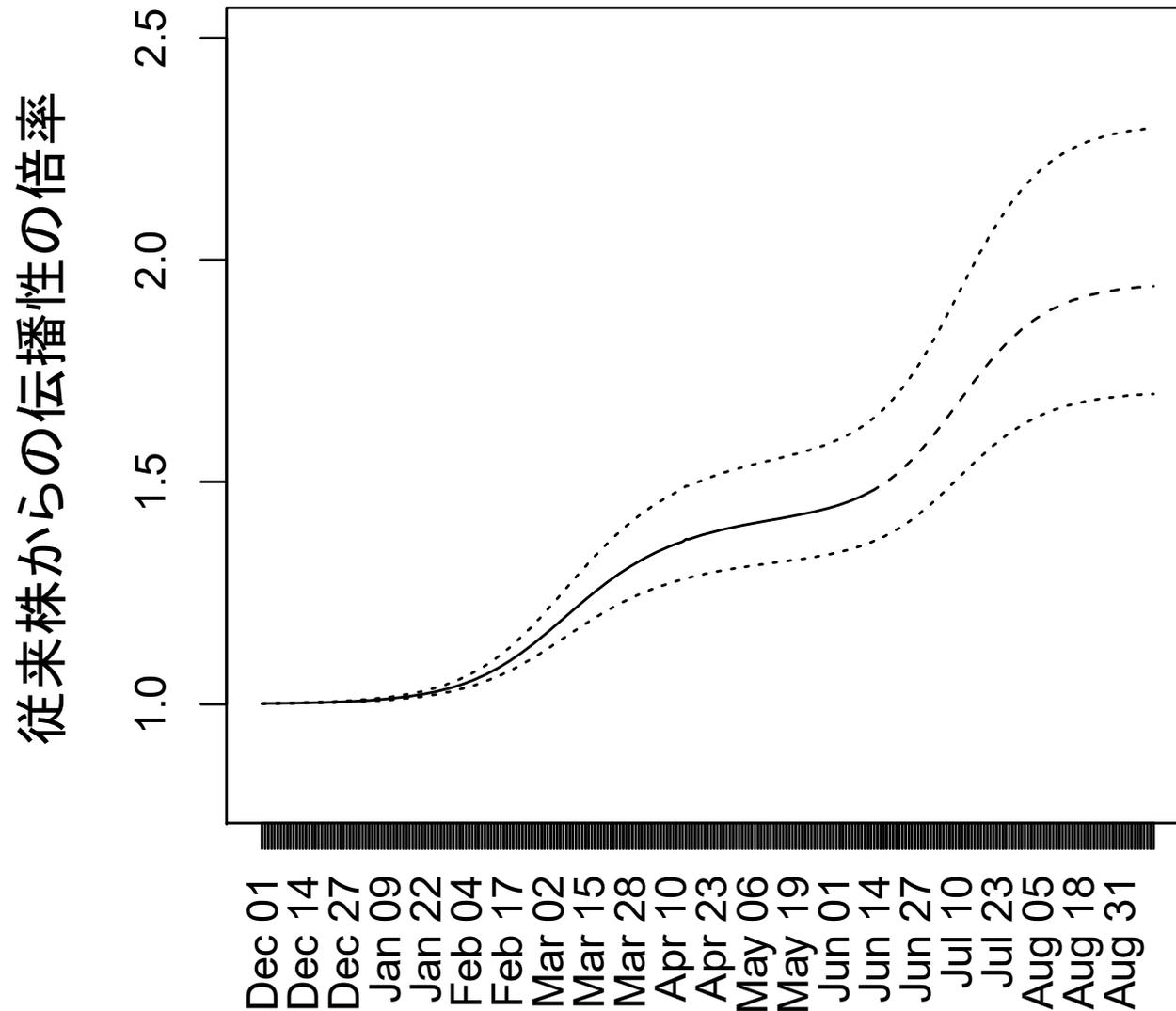
GISAIDの日本(空港検疫を除く)の株(~4/25)及び東京変異株PCR検査データ(4/26~6/14)を解析した結果。

**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

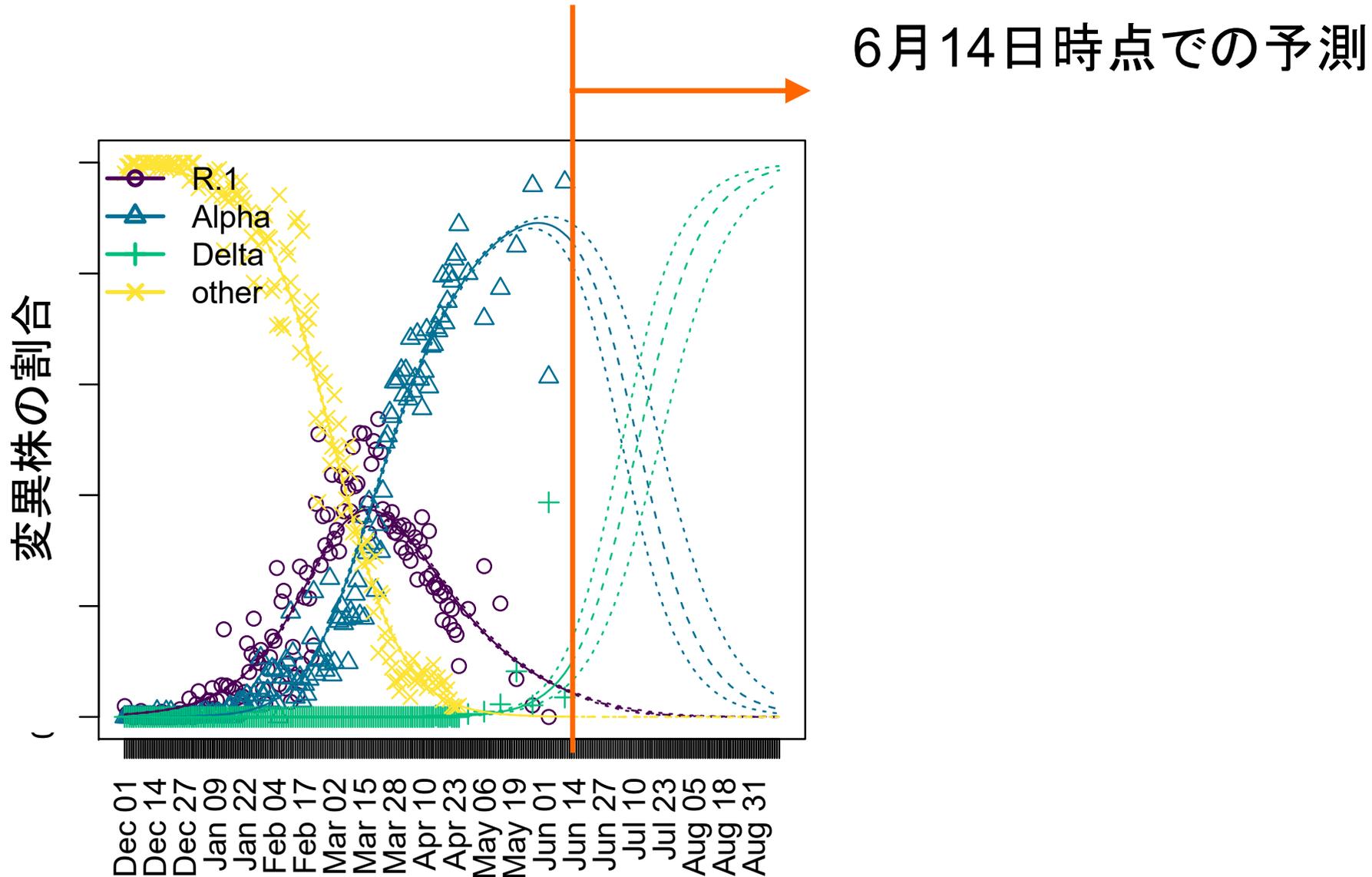
医療保険

医薬品・医療機器

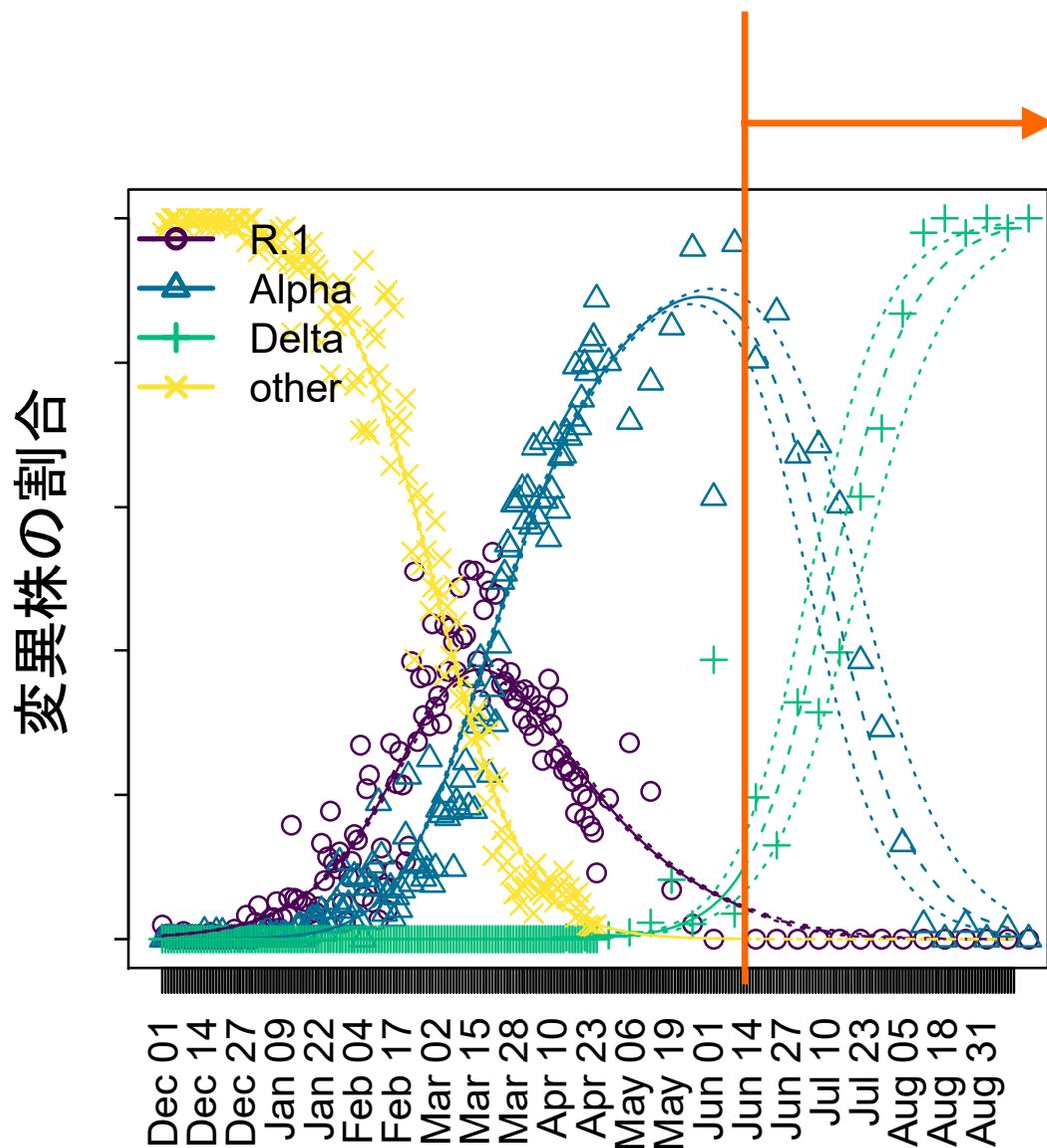
生活衛生

水道

# 変異株の割合の推移予測の検証



# 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。

# 第74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3月2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

テーマ別に探す 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66回~80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66回~80回)

- ▶ [第80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 \(令和4年4月13日\)](#)
- ▶ [第79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 \(令和4年4月6日\)](#)
- ▶ [第78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 \(令和4年3月30日\)](#)
- ▶ [第77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 \(令和4年3月23日\)](#)
- ▶ [第76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 \(令和4年3月15日\)](#)
- ▶ [第75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 \(令和4年3月9日\)](#)
- ▶ [第74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 \(令和4年3月2日\)](#)
- ▶ [第73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 \(令和4年2月24日\)](#)
- ▶ [第72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 \(令和4年2月16日\)](#)

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

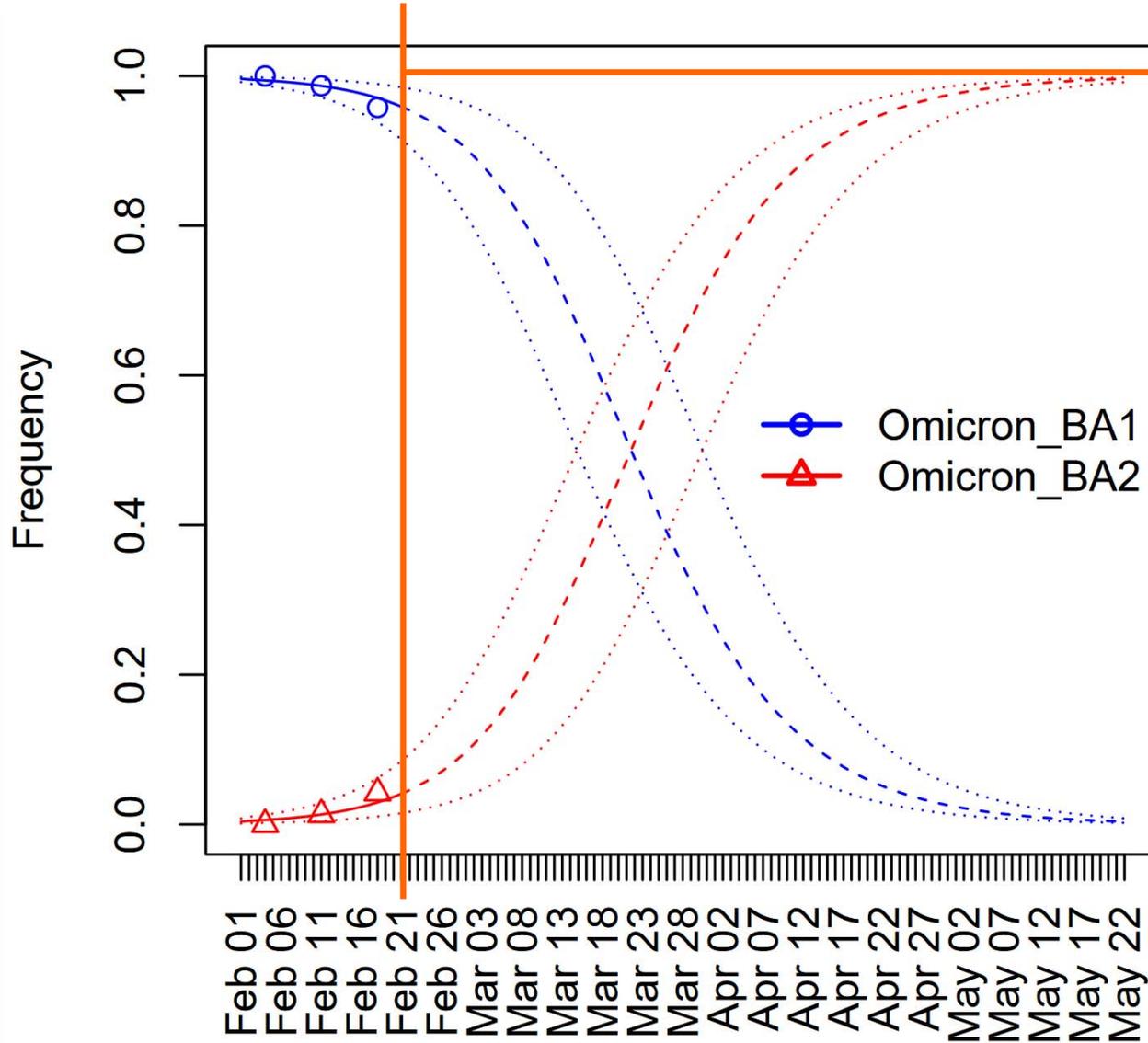
▶ 生活衛生

▶ 水道

▶ 子ども・子育て

# BA.2株の割合の推移予測の検証

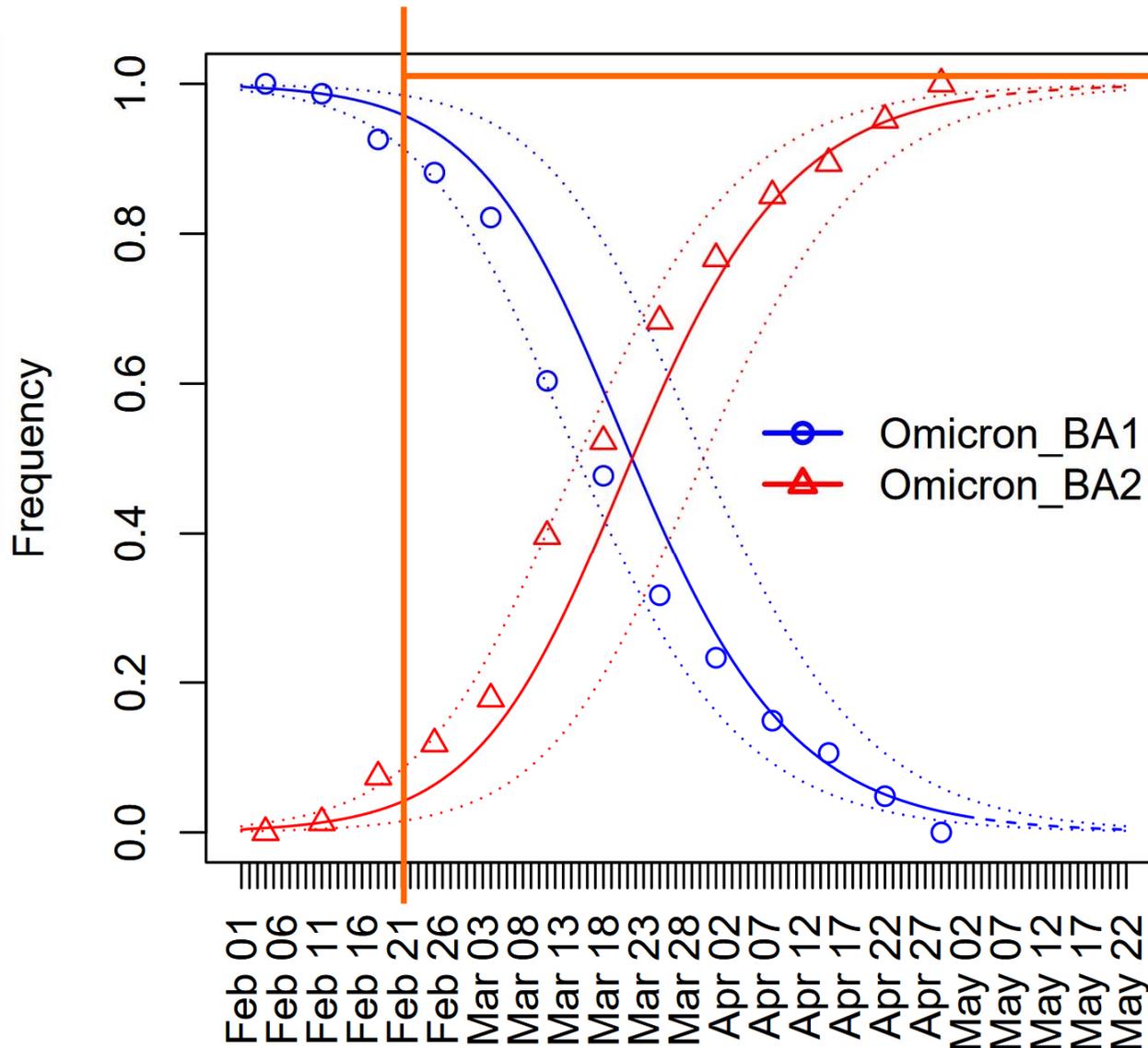
変異株の割合



2月21日時点での予測

# BA.2株の割合の推移予測の検証

変異株の割合



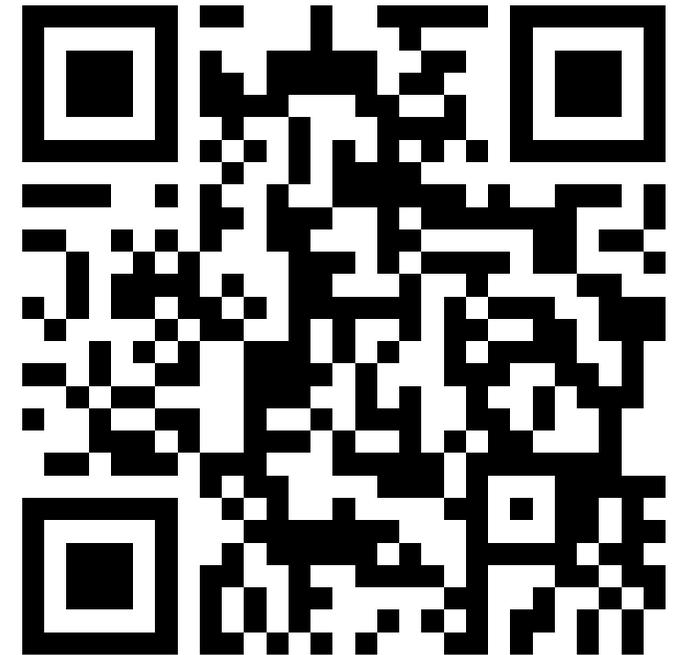
2月21日時点  
での予測とそ  
の後の実測値

3月2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  
実測値とおおむ  
ね一致した。

# 現在取り組んでいること

---

- 今後の変異株の流行予測
  - BA.4, BA.5株
  - B1.12.1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

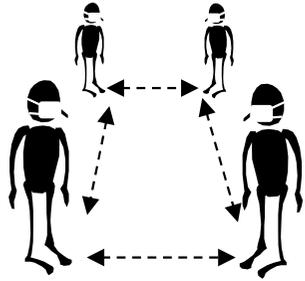


# 感染症から身を守るための武器

マスク



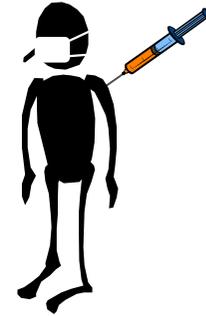
距離



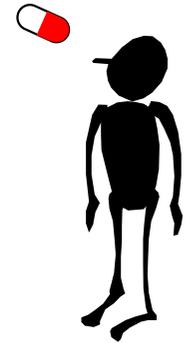
消毒



ワクチン

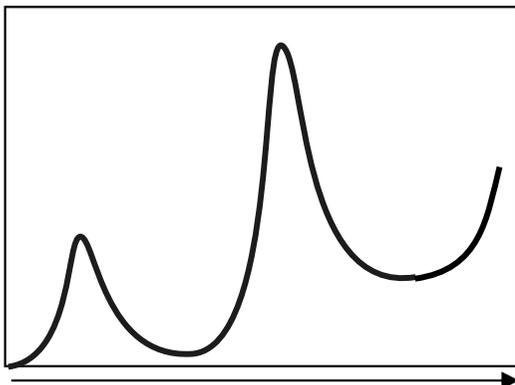


治療薬



情報

新規感染者数



時刻



数式

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

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

# 小レポート

---

- この授業で学んだ事
- 自分が興味をもった事
- あと、感想

※ 次回の講義は、6月13日(月)18:15-19:45 です。  
通常とは異なりますのでご注意ください。

# 解析ボランティアを募集中

---

- 数学が苦ではない
- パソコンが苦ではない
- 英語が苦ではない
- オンラインのみの対話が苦ではない

(HP参照)