

2023 年度年次報告書

パンデミックに対してレジリエントな社会・技術基盤の構築

2022 年度採択研究代表者

伊東 潤平

東京大学 医科学研究所

准教授

変異株の超早期捕捉に基づく流行予測法の開発

研究成果の概要

ウイルス感染症の制御が難しい要因の一つは、ウイルスが変異を獲得することで進化し、性質を変化させることにある。実際 COVID-19 パンデミックにおいては、免疫逃避能を上昇させ伝播力(適応度)を上昇させた SARS-CoV-2 変異株が相次ぎ出現したことで、流行の制御が困難となった。ゲノムデータの豊富な SARS-CoV-2 をモデルとし、ウイルスがどのように適応度を上昇させるのかを解明することで、将来のパンデミックを含めた様々な感染症の制御に向けた知見を得られると期待される。

ウイルスの適応度は、そのウイルスの持つ変異パターンにより決定されるため、原理的にはゲノム配列から予測可能である。ウイルスの適応度をゲノム配列から予測できれば、適応度を上昇させる変異を同定できるだけでなく、適応度の高く大流行を引き起こす可能性の高い変異株の出現を超早期に検知できるようになる。さらに、ウイルスは適応度を上昇させる方向に進化する傾向にある。そのため、適応度予測モデルを確立できれば、ウイルスが次にどのような変異を獲得する可能性が高いか、予測することが可能となる。

今年度は、SARS-CoV-2 変異株の適応度をスパイクタンパク質配列に基づき予測する機械学習モデル CoVFit を開発した。具体的には、タンパク質言語モデル ESM-2 (Lin et al., 2023, Science) を、i) SARS-CoV-2 を含む様々なコロナウイルスの S タンパク質配列情報、ii) ウイルスゲノム疫学調査データから推定された SARS-CoV-2 変異株の適応度情報、そして、iii) 実験により網羅的に計測された変異の免疫逃避能に対する機能情報を用いて訓練することで、予測性能の高いモデルを開発した(1)。

また、開発した次期流行株予測システムを用いて、2023 年度に出現した次期流行 (XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5.1, HK.3, BA.2.86, JN.1) について、G2P-Japan コンソーシアムと連携しウイルス学的な性状(流行拡大能力、細胞への感染効率、液性免疫からの免疫逃避能、小動物モデルにおける病原性)を明らかにした。そして、これら次期流行株の迅速リスク評価に貢献した(2-9)。

【代表的な原著論文情報】

1. Ito J, Strange A, Liu W, Joas G, Lytras S, Consortium TGtPJ, Sato K. 2024. A Protein Language Model for Exploring Viral Fitness Landscapes. bioRxiv doi:10.1101/2024.03.15.584819:2024.03.15.584819.
2. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, Fujita S, Kosugi Y, Schreiber G, Sato K. 2023. Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/s1473-3099(23)00051-8.
3. Tamura T, Irie T, Deguchi S, Yajima H, Tsuda M, Nasser H, Mizuma K, Plianchaisuk A, Suzuki S, Uriu K, Begum MM, Shimizu R, Jonathan M, Suzuki R, Kondo T, Ito H, Kamiyama A, Yoshimatsu K, Shofa M, Hashimoto R, Anraku Y, Kimura KT, Kita S, Sasaki J, Sasaki-Tabata K, Maenaka K, Nao N, Wang L, Oda Y, Ikeda T, Saito A, Matsuno K, Ito J, Tanaka S, Sato K, Hashiguchi T, Takayama K,

- Fukuhara T. 2024. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant. *Nat Commun* 15:1176.
4. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, Kosugi Y, Pan L, Zahradnik J, Ito J, Sato K. 2023. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. *Lancet Infect Dis* 23:655-656.
 5. Kaku Y, Kosugi Y, Uriu K, Ito J, Hinay AA, Jr., Kuramochi J, Sadamasu K, Yoshimura K, Asakura H, Nagashima M, Sato K. 2023. Antiviral efficacy of the SARS-CoV-2 XBB breakthrough infection sera against omicron subvariants including EG.5. *Lancet Infect Dis* 23:e395-e396.
 6. Tsujino S, Deguchi S, Nomai T, Padilla-Blanco M, Plianchaisuk A, Wang L, Begum MM, Uriu K, Mizuma K, Nao N, Kojima I, Tsubo T, Li J, Matsumura Y, Nagao M, Oda Y, Tsuda M, Anraku Y, Kita S, Yajima H, Sasaki-Tabata K, Guo Z, Alfredo A Hinay J, Yoshimatsu K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Nasser H, Jonathan M, Putri O, Kim Y, Chen L, Suzuki R, Tamura T, Maenaka K, Consortium TGtPJ, Irie T, Matsuno K, Tanaka S, Ito J, Ikeda T, Takayama K, Zahradnik J, Hashiguchi T, Fukuhara T, Sato K. 2023. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron EG.5.1 variant. *bioRxiv* doi:10.1101/2023.10.19.563209:2023.10.19.563209.
 7. Kosugi Y, Plianchaisuk A, Putri O, Uriu K, Kaku Y, Hinay AA, Jr., Chen L, Kuramochi J, Sadamasu K, Yoshimura K, Asakura H, Nagashima M, Ito J, Sato K. 2024. Characteristics of the SARS-CoV-2 omicron HK.3 variant harbouring the FLip substitution. *Lancet Microbe* doi:10.1016/s2666-5247(23)00373-7.
 8. Tamura T, Mizuma K, Nasser H, Deguchi S, Padilla-Blanco M, Oda Y, Uriu K, Tolentino JEM, Tsujino S, Suzuki R, Kojima I, Nao N, Shimizu R, Wang L, Tsuda M, Jonathan M, Kosugi Y, Guo Z, Hinay AA, Jr., Putri O, Kim Y, Tanaka YL, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Saito A, Ito J, Irie T, Tanaka S, Zahradnik J, Ikeda T, Takayama K, Matsuno K, Fukuhara T, Sato K. 2024. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. *Cell Host Microbe* 32:170-180.e12.
 9. Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, Kosugi Y, Uriu K, Hinay AA, Jr., Chen L, Plianchaisuk A, Kobiyama K, Ishii KJ, Zahradnik J, Ito J, Sato K. 2024. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis* 24:e82.