

ムーンショット型研究開発事業 目標 2:2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることが

MOONSHOT できる社会を実現

### JST 公開シンポジウム 2023

## 感染症の発症・重症化の未然予測 と制御のための数理・AI解析

ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御(松浦PM)

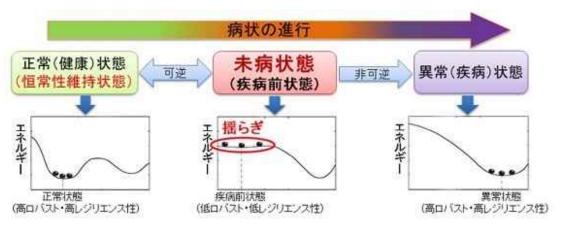
数理グループ

発表:川上 英良(千葉大学)

島村徹平(名古屋大学)

岩見真吾(名古屋大学)

### 臨床データに基づく 感染症の未病状態の同定と予兆検知



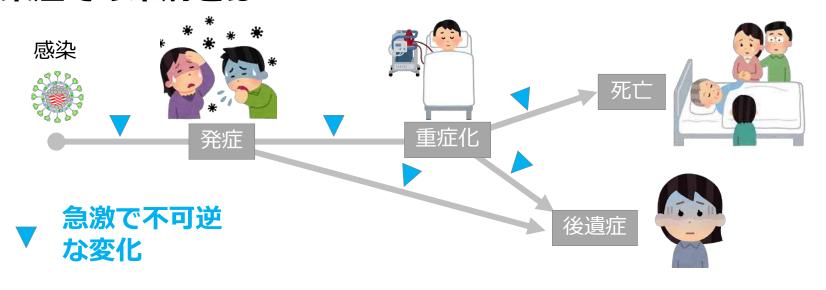
Chen et al, Scientific Reports (2012)

#### 感染症における未病

発症や重症化、死亡と いった**急激で不可逆な状態変化が起こる前の状態** 

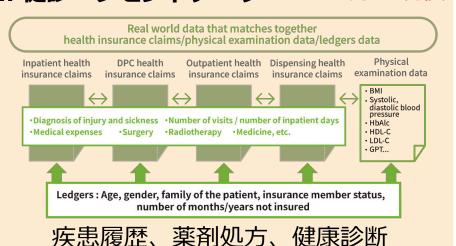
この状態で適切に介入できれば、**重篤な変化を未**然に防げる可能性がある

### 感染症での未病とは?



### 未病に対応する臨床時系列データ収集

#### 1. 健診・レセプトデータ 100万人規模



### 3. COVID-19大規模症状データ



### 100万人規模 2. コロナワクチンセンターデータ



ワクチン接種前後の唾液、血清、PBMC

### 4. 集中治療室データ

数100人規模

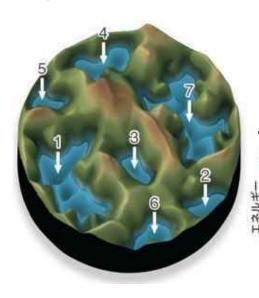


PCR検査、血液検査、臨床経過情報

多様な感染症臨床時系列データを収集、解析するスキームが整備されている

### 急激で不可逆な変化をどのように捉えるか

アプローチ1 状態を見る

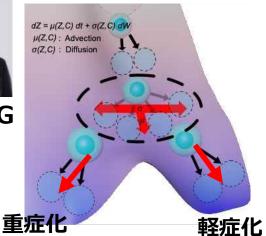


千葉大・川上G



名大・島村G

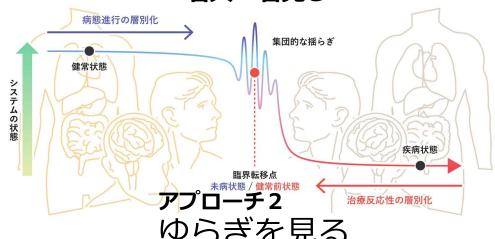




アプローチ3

分岐点を見る

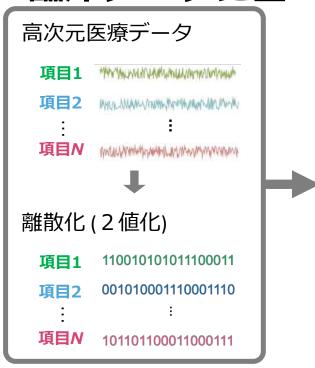
名大・岩見G



ゆらぎを見る

### アプローチ1:状態を見る

### 臨床データに基づいた感染症ランドスケープの描出



### 各状態の観測頻度

$$P(\boldsymbol{\sigma}|\boldsymbol{h},\mathbf{J}) = \frac{\exp[-E(\boldsymbol{\sigma}|\boldsymbol{h},\mathbf{J})]}{\sum_{\boldsymbol{\sigma'}} \exp[-E(\boldsymbol{\sigma'}|\boldsymbol{h},\mathbf{J})]}$$

### 各状態のエネルギー

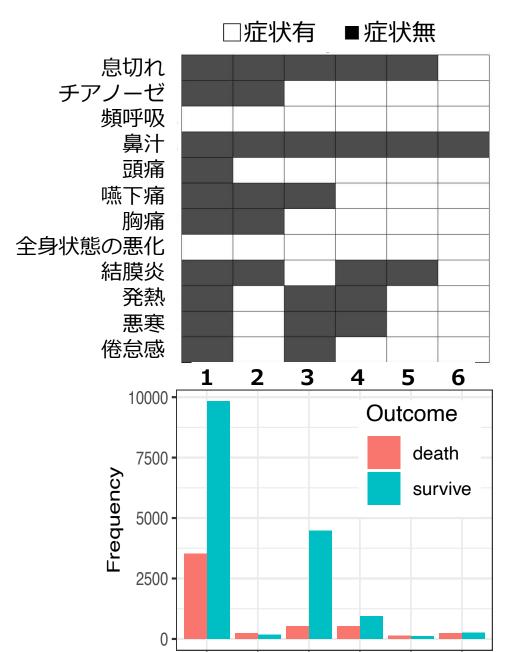
$$E(\pmb{\sigma}|\pmb{h}, \mathbf{J}) = -\sum_{i=1}^N h_i \pmb{\sigma}_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N J_{ij} \pmb{\sigma}_i \pmb{\sigma}_j$$

安定状態1,2,3, …,7は疾患発症・ 進行状態に対応

> 複数因子の組合せにより疾患状態を層別化 急性疾患や慢性疾患の進行過程を層別化

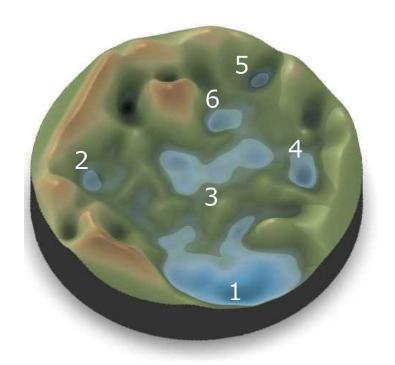
・力学系パラメータと複数バイオマーカーの組合せによる疾患層別化と長期的予測が可能に

# アプローチ1:状態を見る COVID-19症状のランドスケープ



### https://www.gob.mx/salud

から得られたメキシコのCOVID-19 約2万症例の症状データに基づく解析



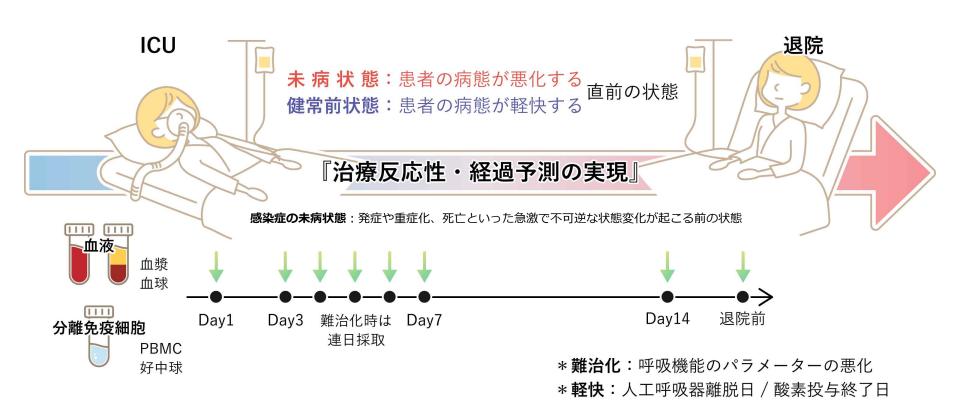
エネルギー



Ishikawa, et al. (in prep)

### アプローチ2: ゆらぎを見る

### COVID-19の中等症・重症症例に対する 経時的な臨床検体の取得:合原MSと協働



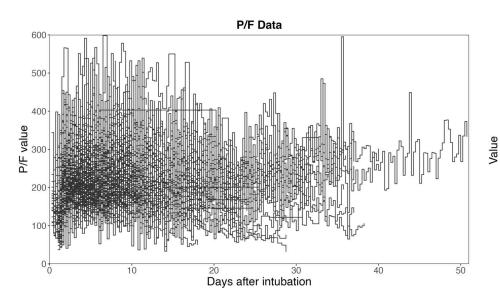
難治化・軽快の予兆検出が可能になれば、高次医療機関への 搬送、ICUベッドの確保、高度医療の導入など、重要な知見を得る

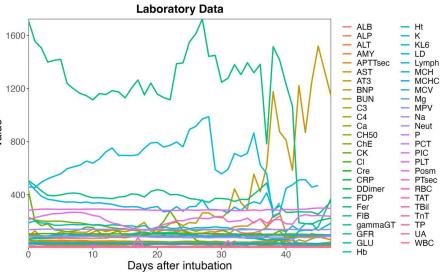
#### アプローチ2:ゆらぎを見る

### 中等症~重症の臨床データ

#### (名古屋大学医学部付属病院救急科 春日井助教との共同研究)

- ▶患者情報(年齢、性別、身長、体重、入院日、退院日、挿管日など)
  - **149症例** 中等症~重症:136症例、死亡:13症例
- ▶血液検査データ(約400種類の血液検査項目) 170症例
- ▶ PF比データ(酸素化の指標)197症例

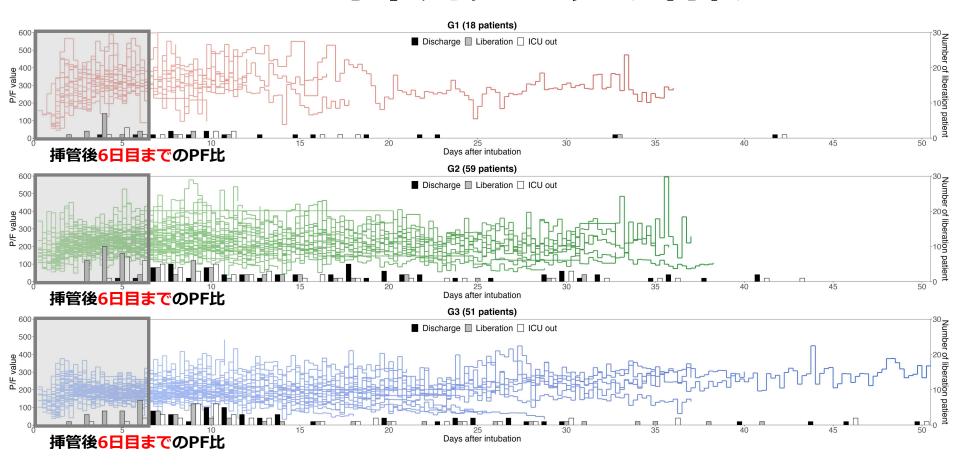




- 「挿管日と退院日がある」&「PF比が22タイムポイント( Day0-6 ) 中に16以上ある」<mark>128症例</mark>
- そのうち「挿管後6日間の血液検査データがある」83症例

### アプローチ2:ゆらぎを見る

## 層別化グループに対する挿管後長期の PF比時系列データの特徴

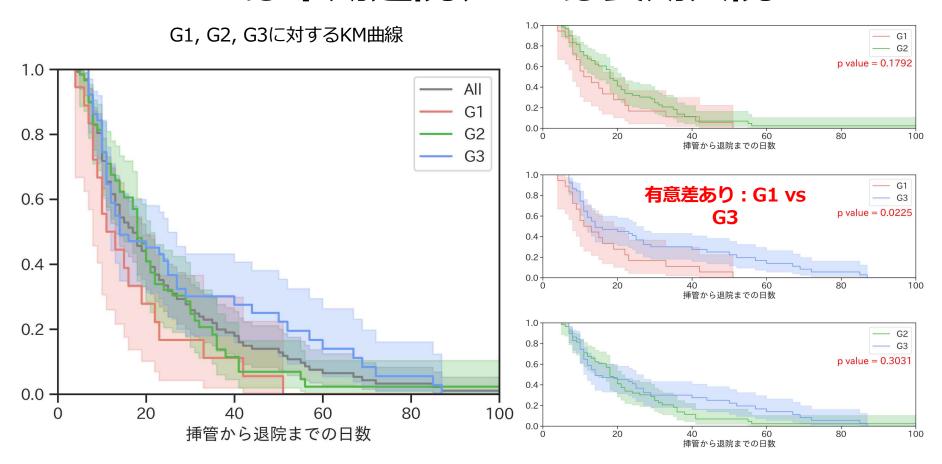


挿管後6日間のPF比でクラスタリング:

グループ毎に■:退院日、■:抜管日、□:ICU退出日が違う傾向あり

#### アプローチ2: ゆらぎを見る

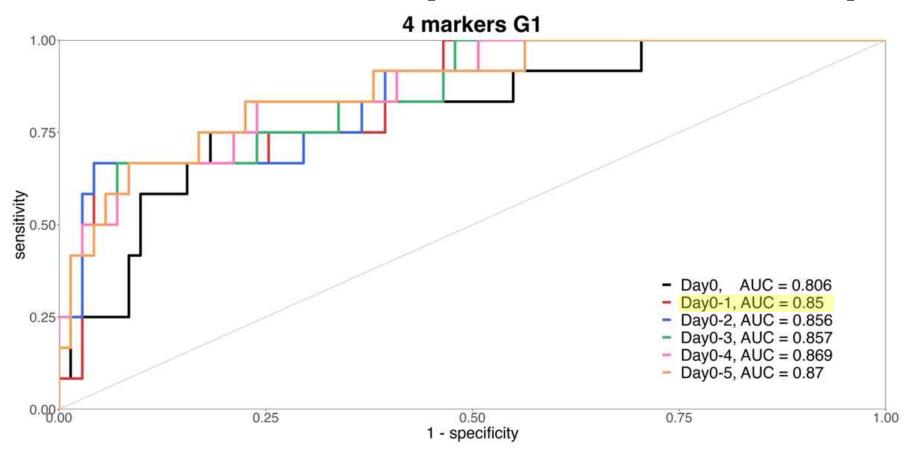
### 挿管から退院日までの生存時間解析: G1は早期退院、G3は長期入院



**ログランク検定**: PF比が上昇するG1と低値に留まるG3では 『**挿管からの退院日**』に統計的な有意差がある

### アプローチ2: ゆらぎを見る

### 教師あり機械学習によるG1の早期予測: 4つの血液マーカー(KL-6, C4, BUN, LD)



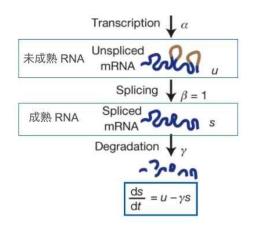
4つの血液マーカーのみを用いれば挿管早期のデータのみで G1を85%以上のAUCで予測可能になる

#### アプローチ3:分岐点を見る

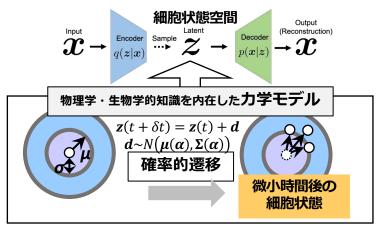
### 細胞状態遷移シミュレーション<br/>のための深層生成モデル

### RNAスプライシング過程

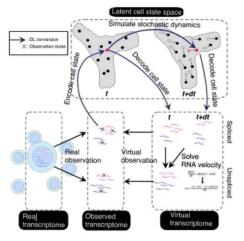
の記述(モデル化)



ゆらぎを伴う細胞状態遷移 **ダイナミクス**の記述(モデル化)



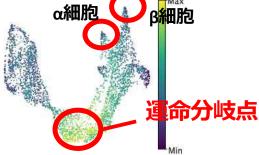
未成熟 RNA の**生成モデル**を用いた 成熟 RNA データの予測



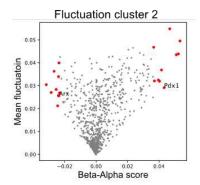
Nagaharu and Kojima et al., Cell Reports (2022), Kojima et al., unpublished



細胞の状態変化



細胞集団のゆらぎ



遺伝子の寄与度計算

スナップショットから細胞状態変化(ダイナミクス)の **ゆらぎ・運命分岐点・運命決定因子**を予測できる

### アプローチ3:分岐点を見る

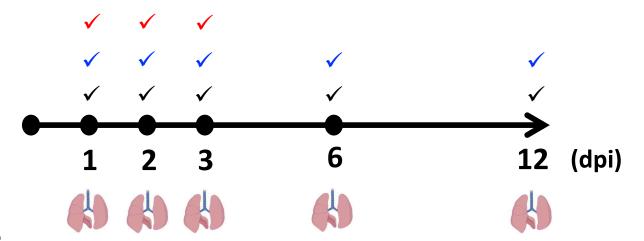
### SARS-CoV-2感染マウスモデル

### く接種>

・PBS, rMA10 (0.1MLD<sub>50</sub>(軽症), 10MLD<sub>50</sub>(重症))



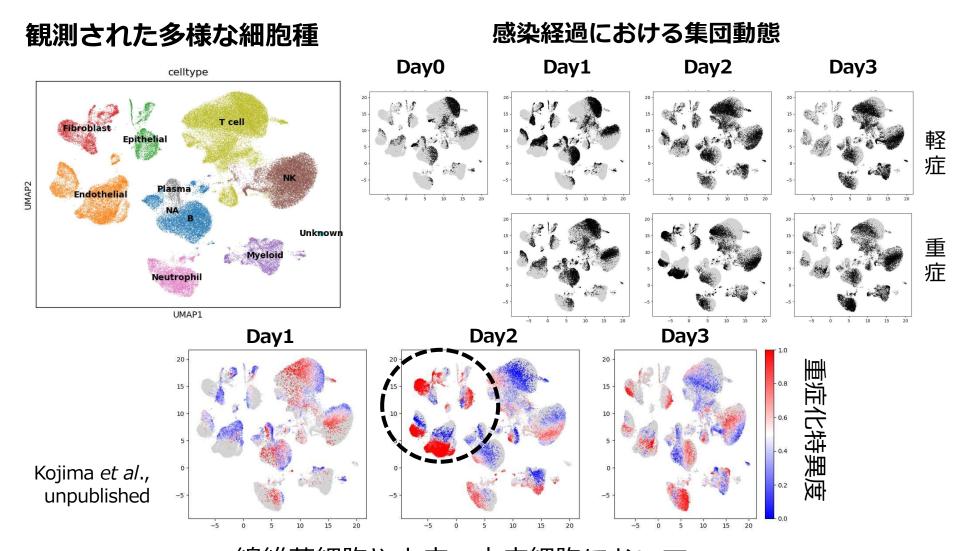
BALB/c 12wk old, ♀ 日本SLC



- ・体重測定(毎日)
- ・ウイルス価
- ・病理(3,6dpi)
- ·一細胞RNA-seq
- ・糞便(毎日)

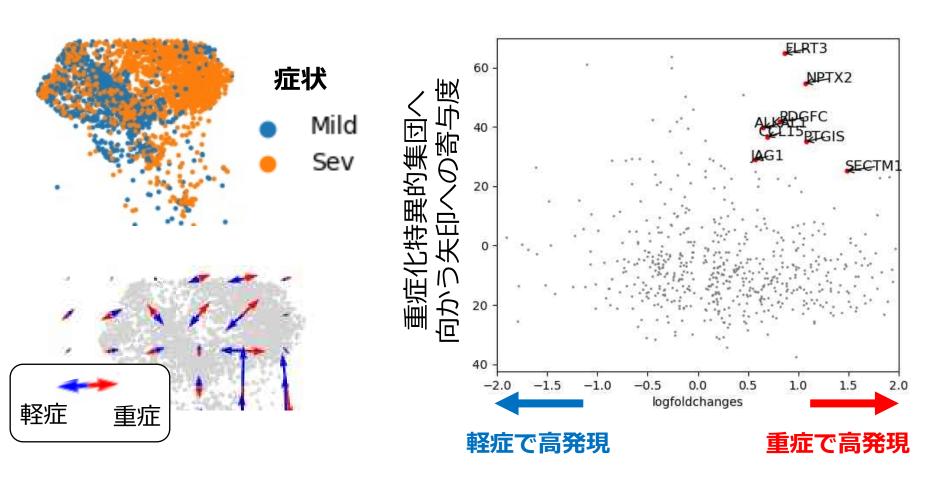
#### アプローチ3:分岐点を見る

### COVID-19重症化特異的集団の探索



線維芽細胞や上皮・内皮細胞において、 感染後2日後に重症化特異的細胞集団が観察される

### アプローチ3:分岐点を見る SARS-CoV-2感染マウスの運命決定因子の推定



重症化特異的細胞集団へと向かう矢印への寄与度 を指標に運命決定因子を推定

→実験による検証中

### 感染症のデータサイエンス

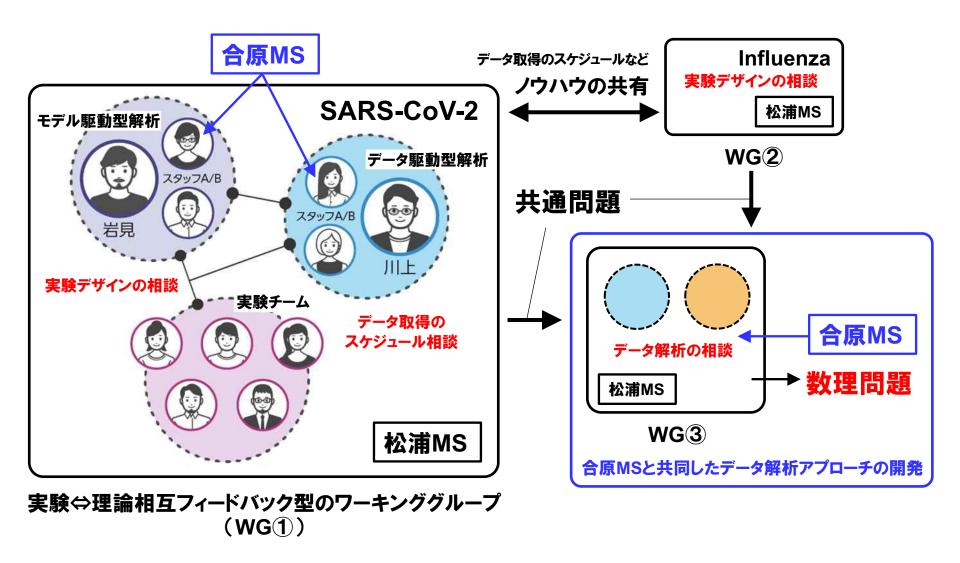


実験医学 2022年8月号

- 企画/川上英良, 岩見真吾
- 概論―異分野融合とデータ活用で感染症制御に 挑む【川上英良、岩見真吾】
- ・ 公共シークエンスデータ解析によるウイルス研究の射程【伊東潤平】
- COVID-19の宿主要因【南宮 湖, 岡田随象】
- インフォベイランスで感染症の多様性とダイナ ミクスを読み解く【石川哲朗】
- ・ 患者ウイルス量データを使った感染症疫学への 貢献【江島啓介】
- AI・シミュレーションによる薬剤開発の迅速化 【田中良尚,松本篤幸,奥野恭史】
- COVIREGI-JPにみる新興感染症発生時の臨床情報の収集と利活用【大曲貴夫】

感染症の最先端の研究事例を「異分野融合」と「データ活用」 をキーワードとして紹介

### Adaptive WGによる異分野融合研究の加速



テーマごとに機動力のある小規模なWGを作り、WGの融合・分離を繰り返し目標を達成する