

専門雑誌記事紹介：「オミクロン株の地図化アルゴリズム」

IEEE SPECTRUM April 2022, pp.27-31

紹介者コメント：

SARS-CoV-2ウイルスから派生した変異株が次から次へと現れて世界中の人々を苦しめている状況が日々報知されています。最近ではオミクロン株に次いでグリフォン、ケルベロスなどの新たな変異株が現れてそれらの感染力が注目されています。現在（2022/12/中旬）、日本でもオミクロン株の感染者が急激に増えて第8波の到来かと懸念されています。感染予防の対策としてはワクチン接種が最も効果が大きいものの次々変異するウイルスに効果のあるワクチンを開発することが容易でないことはよく知られている事実です。ウイルス対策のためのワクチン開発として既に知られているのはインフルエンザワクチンの開発ですが、蔓延予測されるインフルエンザウイルスの変異方向（ウイルスの抗原性変化予測）を知るための一つの方法を SARS-CoV-2 ウイルスのワクチン開発へ適用しようという考えが起こっています。今回紹介する米国電気電子学会 IEEE の広報誌 SPECTRUM の紹介記事はインフルエンザ変異の予測法の一つを SARS-CoV-2 ウイルスの変異予測に適用してワクチン開発の効率化に供しようとする試みです。具体的にはウイルスの抗原性変異をバイオインフォマティクス手法を用いて調べる“antigenic cartography mapping”についてのレポートです。

title: “With antigenic maps, vaccines can evolve with COVID-19 variants”

「抗原地図化でCOVID-19変異株のワクチン開発を革新的に」

author: Emily Waltz

Under IEEE SPECTRUM, April 2022, pp. 27-31

概要:

現時点で世界的に最も蔓延しているのはCOVID-19の変異株オミクロンです。この変異株の特徴はこれまでに知られていた他の変異株変化と4倍も違い、遺伝子コードが数ダースにも達する程の変化をしていたことです。

しかし、ワクチン開発に直接的に必要な情報は変異株の物理的(physical)変異*がどうなっているかということで、既に罹患したりワクチン接種をした人達をすり抜けたウイルスの正体を知るための情報です。新たな感染を発生させるウイルスはこういう変異株から生まれてきます。

遺伝子配列は新たな変異株に対する変化の第一歩となる手がかりを与えてくれますが、人間の免疫システムや現行ワクチンに対しての具体的な内容を教えてくれるのは治験段階のテストでえられる情報です。それらから得られる情報が、オミクロン株に対して新たなワクチンが必要かどうか

かなどの知見を与えてくれます。

このようなことを可能とする手法の一つと思われるのが従来インフルエンザワクチンの開発で使われている解析法です：と言っても現在これができる研究者はまだまだ少ししかいないようです。抗原地図法 (antigenic cartography) (と呼ばれているバイオインフォマティクス) ツールです**。この手法を使うことで膨大な感染者データから得られる多次元特徴を人間が理解し易い可視化2次元配置特徴データに表現してくれることを可能とします。

2022年1月の末近くに (pre-printですが) 一編の論文が掲載され、そこでの指摘が注目されています。そこではオミクロン株を抗原地図法で表現した図が示されていますが、その2次元配置図からは、これまで変異してきたコロナウイルスの血統とは大きく異なっていて、あたかも大海に浮かぶ孤島のような位置にあるのがみて取れます。現在までの知見で言えることは、SARS-CoV-2 に対抗するにはその変異株とワクチン開発との対抗 (対戦) ゲームに人類は陥らざるを得ないのではないか、という予見です。

COVID-19の新たな変異株を予想する手法が必要となると思われませんが、それにはインフルエンザワクチンの予測に用いられてきた一つの手法が利用できそうです。ウイルスは常に変化していて、ウイルスの遺伝子コードは複製されるたびに変わることができます。コード変化によって生じる新たなウイルスの抗原変異が大きいと人間の免疫システムをすり抜けて感染し発病することにもなります。科学者たちはこのような複製時の間違いを”抗原揺らぎ (antigenic drift) と呼んで注意深く観察しています。

インフルエンザワクチン予測について言えば、”抗原揺らぎ”の観察とは”血清の振れ (slew of blood serum) ”から得られる (何らかの指標) 数値の変化パターンを見つけることです。それ等の指標数値を持ち寄りウイルスの抗原変化量を議論して次のワクチン推測がされます。

実際の指標作成にはフェレット (ケナガイタチの飼育種) が使用されています。この試験過程で”cross-reactivity (相互反応) テーブル”を作成しますが、このテーブルの”行(raw) ”にはインフルエンザに陽性の人達の 新しいウイルス標本(index)が示され”列(column) ”には感染したフェレットからの抗血清が示されています。科学者たちは抗原サイドから見て「新しい系統が古い系統の特徴から読み解けるか」をデータの中から見つけようとしています。それは多くの研究仲間とのデータ交換で得られた指標数値をもとに様々な見地からされますがとても難解な問題で数人の専門家しかできないのが現実です。

こういう問題を2000年台初頭に、感染症医療に関してデータサイエンスの立場からアプローチしていた中にケンブリッジ大学のDerek Smithがいますが、その頃のコンピュータの計算能力では効果的な結果を得ることは難しかった。同じ頃Rotterdam's Erasmus Medical Centerの分子生物学者Ron Fouchierはテーブルで得られる特徴を別の方法で読み取ることを試みていたがや

はり困難に直面していた。FouchierはSmithに出会い、ある変異系列の属するウイルスに ”一つの色を割り振る地図 (one-color-coded map) ” を作る方法を開発したがその結果はあたかも多島海 (archipelago) のような様相を呈していた。二人はその手法を研究仲間に配り273種のインフルエンザ系列にを使ってプロットし、2004年の”Science” に発表した。2週間後WHOの研究者達はSmithをインフルエンザ会合に招待した。彼らはインフルエンザウイルス系統の変異予測について確度の高いデータが得られることを望んでいたのも、(彼は彼らのデータを) 自身の”地図法” 推測プロセスに落とし込み3ヶ月の没頭ののちWHOの会合に間に合わせた。LondonにあるFrancis Crick 研究所のWorld Influenza Center (この研究所はWHOのインフルエンザに関する共同研究施設の一つだ) の所長であるJohn McCauley は「抗原地図手法はワクチン予測の決定的手段ではないが強力な解析ツールであることは間違いない」と言っている。

”抗原地図法”は数学における”多次元距離解析”法にルーツがあり1960年台から知られていたが、そのアルゴリズムはあるデータの組みの間の ”距離” を使い多くのデータ間の距離を再構築する手法です。ウイルス研究者達は、あるウイルス系列から生成された抗原がどんな風に (効果的に新たなウイルス系列を) ”中和するかの指標” をウイルスの距離”として (新たに発生する) ”ウイルス系列の相対位置” 地図上にプロットしてゆきます。Fouchierはさらに、「この発見は抗原の変化に対する分子レベルに基づいた新たな研究へと導いてくれる」とも云っています。

今やSmithのツールはパンデミックに関する解析手法の中心的存在です。Darmitzerも「欲しい情報の一つです」と言っています。NIH, U.S.A(The U. S. National Institutes of Health) はCOVID-19を引き起こすコロナウイルスの抗原変異の揺らぎを監視するため12以上の研究所との間に共同研究組織を作り、SAVE(SARS-CoV-2 Assessment of Viral Evolution)と呼ばれているコンソーシアム はSmithの ”抗原地図” 研究に資金を提供しています。「研究所では現在の変異株と今後大きな問題となるので備えるべき箇所とそれに効果的に対抗するワクチンを設計することの間にどんな関係があるかを抗原地図法で関係づける研究をしている」とDuke University Medical centerのAIDSワクチン研究所、David Montefioriは言い、更に『次の変異株がこれまでの全ての変異株から大きな距離があるなら、それはとてもシリアスな問題になることを知ることになる」と言っています。

オミクロン株に先行する変異株は抗原地図上でそう遠くない位置にあるクラスターに 入っているが、その距離の近さがこれまでのワクチンが効果を示してきた理由になっています。オミクロン株が多く地域で、旧型が負けて新型に置き換わった過程を明らかにする目的でMonteforio等多くの科学者は行動を起こしました。その内容は、罹患している人々の血液を採取し、新たな変異株に晒し、更に血液中の抗体がウイルスを攻撃し中和する過程を測定しSmithの抗原地図プログラムで実行することでした。最初のうちはうまくゆかなかったが次第に慣れてくると何とかかなり

始めた。Smith等が2022年1月 後半に投稿したpreprintでの配置マップでは（オミクロン株の位置は）これまでのワクチン系統から2倍もはなれて配置されていて、結果的に従来のワクチンの有効度を下げていることを示しているようです。

現在での研究にも課題はあります。COVID-19ワクチン研究者に必要なのは（罹患した）人間の血液標本でなければならないのですが、ワクチン開発用に使用されているのはインフルエンザのワクチン研究用に用意されているフェレットでその代わりが今ところないということです。この問題は研究のスピードを弱める要因になるでしょう。オミクロン株にのみ感染した人の血清を得るのは（感染が拡大すれば）難しくなるからです。実際オミクロン株以前のSARS-CoV-2にも感染した人の血清が含まれていたこともあった、とMonteferiも言及しています。そんなこともあり変異株の地図化技術は我々が望んでいるほど完璧な方法ではないかも知れません。それでも貴重な情報を提供してくれる手法の一つであることに違いないのです。

SARS-CoV-2ウイルスの変異に関する地図化法が進化してゆき完成に近づけば感染症学者とワクチン開発者はコロナウイルスがどんなふうに変異してゆくかについてもっと説得力に富んだ予測情報を得られるようになります。その先においては、COVID-19危機は現在の”ピークを有する”感染形態からインフルエンザのような、いつまでもダラダラと続く感染症と同様な形態になってゆくでしょう。いずれインフルエンザワクチンについての予測情報と同様 ”次年度のCOVID-19予測情報” が出ることになるでしょう。私達は、COVID-19は消えることはないというありのままの事実に向き合わなければならないでしょう。そのような状況下でも”抗体地図” を注意深く読んでゆけばウイルス変異の先端位置に留まることができて、ウイルス変異に対抗するための戦略もそれに伴って進化するでしょう。

紹介者注：

- *) physical structure：具体的にはウイルスの構造的変化：例えば、ウイルスのタンパク質突起形状がどのような構造を示しているか、などを指しているかと思われます
- ** } antigenic cartography(抗原地図法)：本報告で言及されている「インフルエンザワクチン開発と抗原地図法」についての解説としては、例えば、伊藤公人”インフルエンザウイルスの抗原変異とバイオインフォマティクス”、ウイルス 第61巻第1号、pp.3-14, 2011（北海道大学）があります。これを取り扱うための数学的手法としては「スパースモデリング」のような多次元確率統計手法が使われていると思われます。多次元データを3次元や2次元のマッピングに落とし込むためには本解説でも言及されている、”可視化手法”が必要です。電子医療データ関連から興味のある方は、これ等の数学的手法に関しては専門の書籍から知識を得てください。なお、元の解説には図面がついておりましたが、本紹介記事では省かれています。