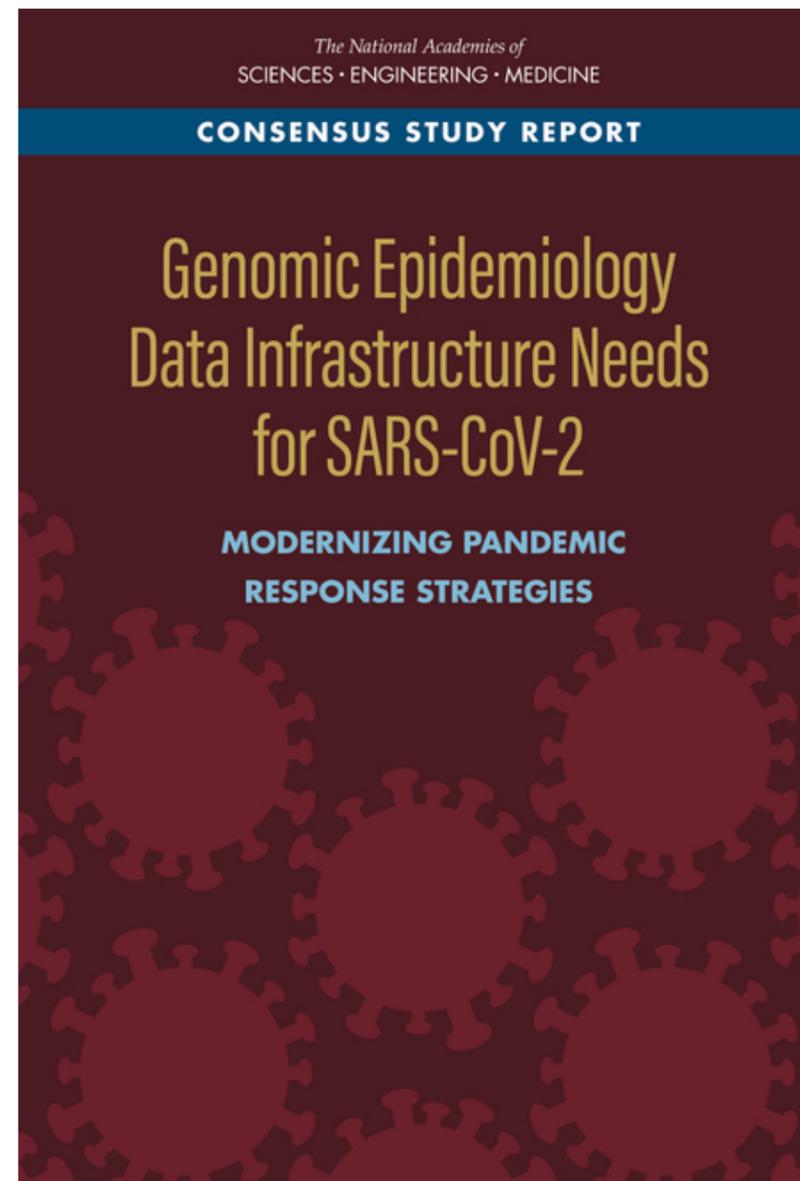


SARS-CoV-2におけるゲノム疫学データインフラの抱える課題：パンデミックへの対応戦略の刷新 (2020/7)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020, *Genomic Epidemiology Data Infrastructure Needs for SARS-CoV-2: Modernizing Pandemic Response Strategies* (2020). Washington, DC: The National Academies Press.

要約作成者：吉田隼大 (京都大学大学院文学研究科)



目次

第一章：序論

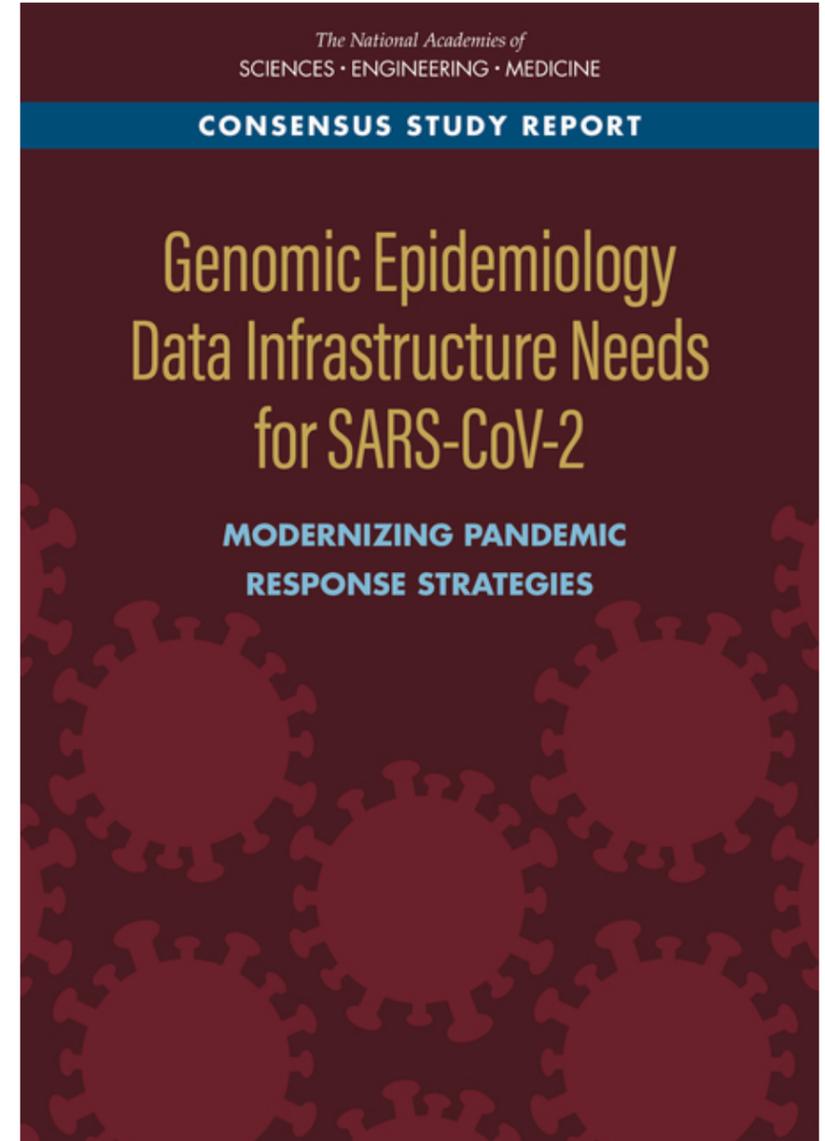
第二章：COVID-19以前の感染症集団発生におけるゲノム疫学の適用例

第三章：SARS-CoV-2に関連した現在のゲノム疫学的取り組み

第四章：ウイルスゲノムの追跡と臨床データ、疫学的データとの組み合わせ

 そのための枠組み

第五章：ガバナンスと規制に関する考察



第一章

序論

ゲノム疫学 (genomic epidemiology) とは？

- ウイルスのゲノムを用いて感染症の感染メカニズムなどを解明する研究・学問分野

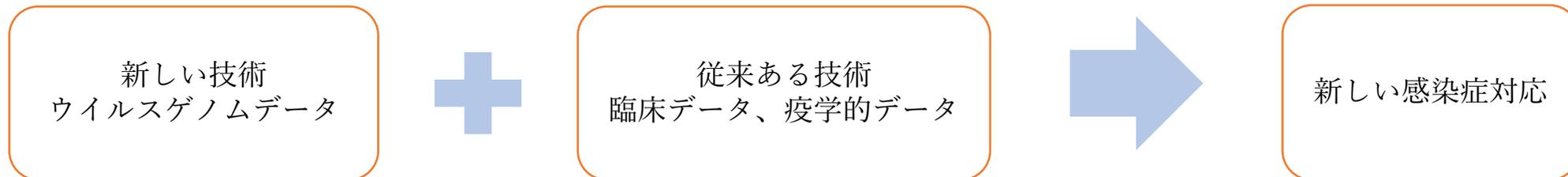
ウイルスは自己複製の過程で頻繁に変異を繰り返すため、患者から採取したウイルスゲノムを解析することで様々な情報が得られる

例：

- 発生源の特定
- 感染経路やメカニズムの特定→感染が起こりやすい場所・状況の推定
- ウイルスの変異と症状の関係の解明
- ウイルスの進化の観察→将来の疫学対策への準備などが可能に。

ゲノム情報と従来の情報との組み合わせ

- ゲノム疫学においては、ウイルスのゲノム情報を単体で用いるのではなく、感染症対策において従来から用いられてきた疫学的データや臨床データと組み合わせて用いることが重要
 - 疫学的データ
陽性患者の地理的・時間的な行動記録（例：渡航記録）、ウイルスの採取された地点・時刻、感染が起こり易い場所や集会の記録など
 - 臨床データ
臨床現場で得られる感染症についての記録……症状の重さや致死率、ウイルス量、治療とその効果、様々な器官や臓器への影響、免疫系の反応など



ゲノム疫学 とCOVID-19

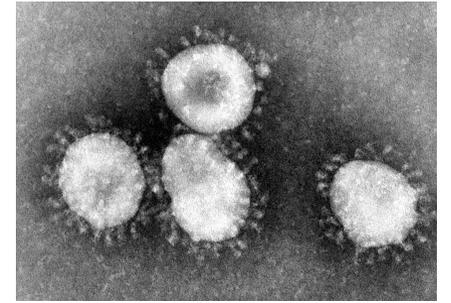
- ゲノム疫学は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策にも有効
- 報告書執筆時点（20年7月末）のアメリカでは研究や取り組みが始まっているが、十分ではない
- 必要な改善点は大きく三つに分けられる
 - ① ウイルスゲノム情報そのものを収集する仕組みや制度について
→第三章で扱われる
 - ② ゲノム情報をその他疫学的データ、臨床データと組み合わせる仕組みや制度について
→第四章で扱われる
 - ③ ゲノム疫学の利活用促進を可能にする法的な制度について
→第五章で扱われる

第二章：COVID-19以前の感染症集団発生 におけるゲノム疫学の適用例

本章では、COVID-19以前のパンデミックや感染症への対応にゲノム疫学的技術が実際に用いられた例を紹介する

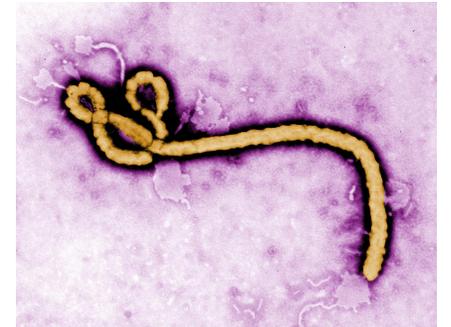
- SARSコロナウイルス (2003)

- 本格的にウイルスゲノム解析技術が用いられた最初の感染症
- 動物から人間集団への複数の感染流入が確認
- 感染源の特定と、感染を可能にしたウイルス変異の特定がなされた



- エボラウイルス (2014)

- リアルタイムでの応答 (ポータブル型DNAシーケンサの活用)
- 新たな感染経路の特定
- 変異の特定や感染経路の後ろ向きの研究・解明がなされた



- ジカウイルス (2015)

- 流入経路や集団発生、感染症対策の効果を明らかにした
- 鎮静化の取り組みに寄与

- 季節性インフルエンザ

- 定期的に流行し、変異・進化する→ゲノム監視（サーベイランス）を行う仕組みが既に発達している
- システムやネットワークを応用することで、COVID-19対策への対応が可能

- おたふくかぜ（2016）

- アメリカで大学を中心に流行→キャンパス内での感染経路・クラスターの特定
- 接触記録などの疫学的データとの組み合わせが効果を発揮した

- 薬剤耐性菌

- 地域や病院レベルでの患者の移動記録とのデータ統合・共有が感染拡大防止に寄与

- 食物由来の病原性細菌による感染症

- 細菌を含む食品の生産者の特定
- ゲノムデータの解析・共有は食品管理にも寄与

これらの取り組みが示すもの

- 感染症対策にゲノム疫学は有効（疫学的な状況分析をより豊かできめ細かなものにするのが可能）
- その他の様々な種類の情報（従来の疫学的データ、臨床データ等）と組み合わせることが重要
- データの共有や統合を可能にする、諸機関に跨る協力体制が必要（例：保健機関、官・民の研究機関、大学病院など）

第三章 SARS-CoV-2に関連した 現在のゲノム疫学的取り組み

- 本節では、現在機能している様々なウイルスゲノム情報共有の取り組みを紹介する
- それら諸事例を参考にしつつ、より規模を拡充させていくことが必要

現在行われているSARS-CoV-2 ゲノム情報の共有

- 米国疾病予防管理センターの取り組み (SARS-CoV-2 Sequencing for Public Health Emergency Response, Epidemiology, and Surveillance, SPHERES)

目的

- ウイルスゲノム情報の生成、共有の促進
- 情報収集に際しての様々な基準の設定

リンク：[SPHERES | CDC](#)

課題

- 人員の数や諸団体との協力が不十分
(現在の取り組みは季節性インフルエンザを想定した規模→**拡充が必須**)
- 不十分な資金
- 不十分なサンプル
(有効な分析のためには多様な集団からサンプルを採取する必要がある)

現在行われているSARS-CoV-2 ゲノム情報の共有

- 国立生物工学情報センター（NCBI）
 - あらゆるゲノム解析データの保管所(GenBank)
 - 研究者が情報を委託・公開している→ゲノム情報の扱い方に標準化をもたらす可能性あり
- インフルエンザデータの共有のための国際機関（GISAID）
 - 元来はインフルエンザデータの共有の主要なプラットフォーム
 - 現在はSARS-CoV-2にも対応→全世界からの情報提供・公開

リンク：[National Center for Biotechnology Information \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/)

リンク：[GISAID - Initiative](https://gisaid.org/)

現在行われているSARS-CoV-2ゲノム情報の共有

リンク：[Nextstrain](#)

- Nextstrain

- 疫学的調査や集団発生への対応支援のための病原体ゲノム情報の利用に資する国際的なプラットフォーム
- データ研究に利用可能な分析ツールや視覚化ツールの提供も行う（次頁図参照）

リンク：[National COVID Cohort Collaborative \(N3C\) | National Center for Advancing Translational Sciences \(nih.gov\)](#)

- 米国COVIDコホート共同研究（N3C）

- 患者から得られるCOVID-19の臨床データの集中型ポータル
- 米国衛生研究所(NIH)が後援
- 他情報との結合や情報共有のための効率向上や改善を行う

現在運用されているSARS-CoV-2の諸情報源

- 地域レベルでの、SARS-CoV-2情報の収集や結合を行う諸機関
 - ブロード・インスティテュート（ボストン）
リンク：[Broad Institute](#)
 - チャン・ザッカーバーグ・バイオハブ（カリフォルニア州）
リンク：[Chan Zuckerberg Biohub \(czbiohub.org\)](#)
 - ワズズワース・センター（ニューヨーク州）
リンク：[Wadsworth Center, New York State Department of Health | Science in Pursuit of Health](#) etc...
- 他にも、諸外国や国際レベルでのデータ共有の試みや、私企業と公共機関のパートナーシップの事例がある

SARS-CoV-2 へのゲノム疫 学的取組み の実例

- 武漢
 - 未知の病原体に感染した患者の体内から、ゲノム解析により新型コロナウイルスを特定
 - 以前に確認されていたウイルスとのゲノム比較及び患者の行動記録との組み合わせ→感染の流入源を推定
 - 複数の患者の情報から、SARS-CoV-2ゲノムを完全に特定
 - SARS-CoV-2ゲノムをGISAIDなどに提出

SARS-CoV-2 へのゲノム疫 学的取り組み の実例

- ニューヨーク市
 - 陽性患者84名からサンプルを取得し、全ゲノム解析を行ったうえでGISAIDの他のSARS-CoV-2ゲノムと比較
 - 海外（主に欧州）からの複数の独立した感染流入があったことが発覚
 - 国内から同市への感染流入も

SARS-CoV-2 へのゲノム疫 学的取り組み の実例

- アイスランド
 - ①渡航履歴等から高い感染リスクが疑われる人②市民（ランダム抽出）の両方を対象に検査→陽性者からウイルスゲノムを採取、解析
 - 新たな海外からのウイルス流入やクラスターが発覚→コミュニティ内での感染経路の解明

三章まとめ：

様々な取り組みはあるが、現在の米国では、全土から十分なゲノム解析情報を得る仕組みが整備されていない

提言 1

- 合衆国全土で、病原体のゲノムデータが得られるようにすべき
- データは様々な要素をもつ集団に関して**代表性をもつ仕方で集めるべき**（例：人種、民族、ジェンダー、年齢、居住形態、etc）
- 研究機関や学術機関などを含む、多くの地理的に分散した場所でのゲノム解析を可能にするべき
- 集められた情報により**リアルタイムに近い感染追跡**が可能になるべき
- 集められた情報は**公的にアクセス可能なデータ**として保管・共有されるべき

第四章

ウイルスゲノムの追跡と臨床データ、疫学的データとの
組み合わせのための枠組み



ウイルスのゲノム情報は、臨床データや疫学的データと組み合わせられてはじめて、感染症対策や病原体の研究に役立つ

本章では、以下のテーマを扱う

1. どのようなデータと組み合わせられることで、どのようなことが明らかになるか
2. データ統合の試みの課題

1. どのようなデータと組み合わせられることで、どのようなことが明らかになるか

- ゲノム情報を、それを取得した時間的・地理的情報と組み合わせる
→感染源や経路の判明、クラスター等の予測・特定
- 実際の病気の症状や重篤度等の情報と組み合わせる
→ウイルスの進化、変異と臨床転帰との関係などの判明
- 抗ウイルス薬の投与やワクチン接種等の情報と組み合わせる
→ウイルスの進化、対免疫性の獲得などの判明

2. データ統合の試みの課題

考慮されるべき事柄

- 得られる疫学的サンプルが、適切な集団を代表していること（**代表性の確保**）
 - 地理的観点のみならず、ジェンダーや民族、職種、住環境など様々な観点からの考察が不可欠
 - 特に、資源やインフラの限られた地域の人々が無視されないようにすべき
- 単にデータ統合するのではなく、有用なデータを生み出すこと（**有用性の確保**）
 - データの管理、キュレーションを行う機関の設立
 - プライバシーへの考慮
 - 統合の結果得られる利益を関係諸機関に還元させることで、参加を促す

2. データ統合の試みの課題

必要な諸課題

- インフラの拡大
 - 現在ある州レベルの保健部門等のネットワークは不十分
 - 国内の諸研究機関の多くは資金不足
 - 国家規模に拡大すべき
 - 疾病予防管理センター(CDC)やN3C等のデータ統合の取り組みを参考にすべき
- インフルエンザ用インフラの利用
 - SARS-CoV-2に関するデータ統合に、先行するインフルエンザウイルスゲノム追跡のシステムを活用できる
 - 全土の保健機関が参加・ネットワークも充実・両疾病の類似

2. データ統合の試みの課題

情報収集・統合に役立つ諸要素

- 診療情報の共有
 - 臨床目的での電子的な健康情報（電子カルテ）の共有の制度
 - SARS-CoV-2への活用が期待
 - 患者のプライバシーへの配慮が必要
- 参加型サーベイランス（Participatory Surveillance）
 - 個人が自発的に症状を申告・報告するシステム（インフルエンザでの採用例あり）
 - SARS-CoV-2への活用が期待

2. データ統合の試みの課題

検討されるべき論点

- 多様な機関、セクター間のパートナーシップ促進
 - 単一の機関の検査能力では不十分な地域での収集力向上
 - データ提供が現場の諸機関に過度な負担とならないよう配慮が必要
 - データ提供が現場の諸機関の利益になるよう配慮が必要
- スタッフの人数・能力の拡張
 - 多分野に精通し、高度に訓練された人材によるチームが必要
 - ゲノム解析を行う研究員に対する訓練員の養成プログラム等

四章まとめ：

データ統合に関する現在のインフラ整備は、地域レベルで限定的。今回のパンデミックで、国家規模かつ集中的なインフラ整備の必要性が明らかになった

提言2

必要なインフラを、以下のような条件のもと整備すべき

- データの提供・統合が諸機関にとって過度な負担にならないこと
- プライバシーを保護しつつ実用的なデータ共有を行うこと
- データの収集、解析機構への支援も考慮すること
- 定期的にシステム再評価を行い、機能の向上と柔軟な発展を目指すこと

第五章

ガバナンスと規制に関する考察

法的な観点からの考察

現在米国には、様々なデータ提供に関する法的障壁がある。

例：米国では……

- 州政府権限が強い。連邦法は臨床・疫学的データの共有を要求していない
- ウイルスゲノムやウイルスサンプルの共有を規制or命令する法律がない一方、臨床・疫学的データを規制する法律はある
- プライバシー関連の法律について無理解や混乱がみられる 等々。

⇒この章では、データ提供の障壁となり得る法律や規則を紹介し、それらを取り除くための方策を検討する。

連邦制がもたらす諸障壁

- 連邦制を敷く米国では、公衆衛生に関する法的権限は主に州政府が有するため、連邦法ではデータの共有は要求できない
 - 現在、全ての州と海外領土がCDCとデータ共有を行ってはいるが、これは自発的なものに過ぎない。また、共有されるのは疫学的データのみで、ウイルスゲノムは共有されない場合が多い
- ゲノム疫学のみならず、パンデミックのような国家規模での脅威への対抗には連邦制という制度自体が障壁になり得るが、ウイルスゲノムデータ共有の必要性は、そうした障壁を取り除く機会となるかもしれない

国際的なデータ共有についての諸障壁

- IHR (International Health Regulations, 国際保健法規)
 - 加盟国は「公衆衛生上の情報」をWHOと共有する責務がある
 - 現在「公衆衛生上の情報」にウイルスゲノムが含まれていると明文化されていないが、そのように解釈・条文追加される可能性は高い
- アメリカはIHRの締約国
 - 連邦政府は従う義務がある
- 共有の際、全ての情報を匿名にしなくてはならない
 - ※匿名でないデータの開示が例外的に許容される場合にも、正当化と人権への配慮が必要

国内の法的障壁

- 連邦法ではウイルスゲノムの共有に関するものは無いが、臨床データや疫学的データの共有には様々な法的障壁がある
- 条文で明確に定まっている障壁
 - +
 - 法への無理解、混乱に由来する障壁→プライバシーを考慮しすぎて、安全マージンを必要以上に取ってしまうという問題
- 二つの代表的な連邦法を紹介

医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律 (THE HEALTH INSURANCE PORTABILITY AND ACCOUNTABILITY ACT, HIPAA)

※ウイルスゲノムにはかかわらない

- ・ HIPAAで許容されるPHIの開示
- ①公衆衛生機関を対象とする開示
 - ・ 個人を特定可能なものでも、対象の同意や許可なく可能
 - ※「最小限度の必要」基準を満たす必要があるが、COVID-19目的のデータ開示は可能
 - ・ 現場の諸機関はデータを匿名化したがる傾向あり
- ②他の州法、連邦法によって要求される開示
 - この場合「最小限度の必要」基準も不要

医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律 (HIPAA)

- HIPAAで許容されるPHIの開示

③研究目的での開示

- 通常は対象による同意・承認が必要だが、以下の三条件全てを満たす場合に限り免除
 - (i) PHIの利用・開示に、個人のプライバシーへの最小限度のリスクしかない場合
 - (ii) その必要が放棄・変更されない限りその研究が実行不可能である場合
 - (iii) PHIへのアクセス、利用をしない限りその研究が実行不可能である場合

④HIPAAの規則に則って「匿名化された(de-identified)」情報の開示

- HIPAAの対象から外れ、無制限の利用、開示が可能になる

諸機関は①～③のような、本来不要な場合にさえ「匿名化」を好む

医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）

まとめ

- 個人を特定可能なPHIの開示は、公衆衛生機関を対象にする場合は同意なしで可能
- しかし現場の諸機関は、不要な場合にも匿名化されたデータを使いながら傾向にある（→有益な情報となりにくい）

→HIPAA法の運用に関して明確なガイダンスを出す必要がある

コモン・ルール (Common rule)

-
- 人間を対象とした研究を対象とする規則であり、個人の特定可能な生体試料やデータを扱う
※研究目的のみ

①通常はインフォームドコンセントが必要だが、以下の五条件全てを満たす場合に限り免除

- (i) サンプルやデータの利用・開示に、個人のプライバシーへの最小限度のリスクしかない場合
- (ii) インフォームドコンセントが免除されない限りその研究が実行不可能である場合
- (iii) 当サンプル、データへのアクセス、利用をしない限りその研究が実行不可能である場合
- (iv) インフォームドコンセントの免除が、研究参加者の権利と福利に悪影響を及ぼさない場合
- (v) 研究後いつでも適切な時に、研究参加者が関連情報を提供される場合

コモン・ルール

②包括的同意による同意取得をした場合も、免除される

※包括的同意（broad consent）とは？ ……検体・データ採取時に様々な条件の下で同意を一括取得する方法。データの研究利用の際に治験審査委員会のレビューを受ける必要はあるが、参加者に再度同意を取る必要が無い

③もともと非研究目的（臨床、公衆衛生など）で採取されたデータや試料は対象外
現在SARS-CoV-2関連のデータは多くがこれにあたる

④そもそも個人を特定不可能なデータや試料は対象外

五章まとめ：

-
- 臨床データや疫学的データの規制による障壁について……現行の、緊急事態における例外的な対応では有効なデータ共有を達成しづらい
→将来は強力な権限を持った機関による制度作りが必要
 - 法についての誤解や混乱がデータ共有の障害となっている側面が大きい
→法運用についての詳細なガイダンスを行うことで、共有を加速させるべき

提言 3

- SARS-CoV-2ゲノム情報の使用について指導・統治の機構を確立すべき
- 明確な目標と優先順位を伴った国家戦略の策定と、その実行に必要な資金提供を行うべき
- この機構の確立にあたる組織には十分強力な権限が必要
- その戦略を監督する、幅広い分野の構成員からなる委員会を設立すべき