

COVID-19 流行が他のウイルス性呼吸器感染症に 与えた影響を遡及型下水疫学調査により可視化

～ポストコロナ社会における公衆衛生情報アーカイブとしての「下水バンク」の活用～

ポイント

- ・下水中ウイルスの高感度検出技術 (EPISENS™ 法) はインフルエンザ・RS ウイルスにも適用可能。
- ・COVID-19 流行前からの下水中インフルエンザ・RS ウイルス濃度の変動を遡及型調査により解明。
- ・「下水バンク」の概念を提唱し、集団レベルの公衆衛生情報アーカイブとしての有用性を実証。

概要

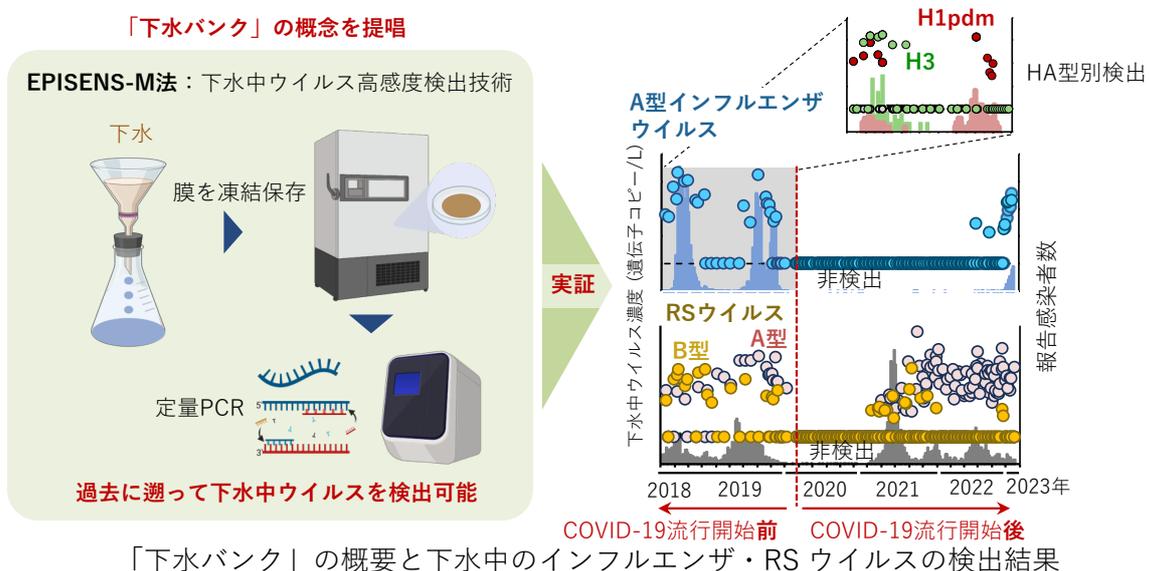
北海道大学大学院工学研究院の北島正章准教授、同大学院工学院修士課程の安藤宏紀氏らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行前から継続的に採取・保存した下水試料中のウイルス検出に基づく遡及型の下水疫学調査^{*1}により、COVID-19 流行が他のウイルス性呼吸器感染症 (季節性インフルエンザと RS ウイルス感染症) に与えた影響を可視化することに成功しました。

5 類感染症に分類される呼吸器感染症である季節性インフルエンザや RS ウイルス感染症は、定点報告により感染流行状況が把握されていますが、COVID-19 流行開始後は検査の逼迫や受診行動の変化などの要因により真の流行実態が把握しにくくなっている可能性があります。

そこで研究グループは、下水中ウイルスの高感度検出法である EPISENS-M 法^{*2} (関連するプレスリリース^③) により、2018 年 10 月から 2023 年 1 月までの 4 年以上にわたって札幌市にて採取し冷凍保存していた流入下水試料からの A 型インフルエンザウイルス及び RS ウイルスの検出調査を実施しました。その結果、COVID-19 流行前の下水からはこれらのウイルスが高頻度に検出されたのに対して COVID-19 流行開始後は検出率が激減し、COVID-19 対策の副次的効果によりインフルエンザ及び RS ウイルス感染症が抑制されたことが裏付けられました。

本研究成果は、集団レベルの公衆衛生・疫学情報を含む下水を定期的に採取し凍結保存することにより過去の感染状況の解明を可能にする「下水バンク」の概念を提唱するとともに、実証するものであると言えます。下水疫学調査は COVID-19 流行開始後にその流行状況を把握するためのツールとして社会的に大きな期待と注目を集めてきましたが、本研究で新たに実証した「下水バンク」は、ポストコロナ社会における集団レベルの公衆衛生情報アーカイブとしての活用が期待されます。

なお、本研究成果は、2023 年 3 月 8 日 (水) 公開の *Science of the Total Environment* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

5 類感染症に分類されるウイルス性呼吸器感染症である季節性インフルエンザや RS ウイルス感染症は、定点報告により感染流行状況が把握されていますが、COVID-19 流行開始後にこれらの感染症の臨床報告数が顕著に減少したことが国内外で報告されています。この現象は行動制限やマスク着用などの COVID-19 感染拡大防止策に伴うものであると推測されますが、検査の逼迫や受診行動の変化なども要因である可能性があり、どちらの要因が支配的であるかを従来の臨床検査で証明することは困難です。

一方、下水疫学調査は臨床検体に依存せずに集団レベルの疫学情報の取得が可能であり、COVID-19 の感染流行状況把握への有用性から社会的な期待と注目を集めています。インフルエンザウイルスや RS ウイルスも下水から検出可能であることが分かっていますが、COVID-19 流行前まで遡って長期的にこれらのウイルスの下水からの検出調査を実施した事例は世界的にもこれまで報告されていません。

研究グループはこれまで、下水中ウイルス RNA の高感度検出手法（EPISENS™ 法）を開発し、下水中の新型コロナウイルスを高感度かつ高精度に検出可能であることや、数理モデルと組み合わせることにより感染者の予測が可能であることを示してきました（関連するプレスリリース②、③）。

本研究では、EPISENS-M 法の適用対象をインフルエンザウイルスと RS ウイルスに拡張した上で、COVID-19 開始前から、札幌市の下水処理場において継続的に採取・保存した下水試料中のウイルスの濃度を過去に遡って調査し、COVID-19 流行が他のウイルス性呼吸器感染症に与えた影響の解明を試みました。

【研究手法・研究成果】

下水からの新型コロナウイルス検出において世界最高レベルの検出感度を誇る EPISENS-M 法（関連するプレスリリース③）は、陰電荷膜による下水の濾過（膜によるウイルスの捕捉）、膜からの RNA 抽出、逆転写・前増幅（10 サイクルの PCR）及び定量 PCR^{*3} からなり、安定的かつ高感度に下水中ウイルス RNA を検出することが可能です。

本研究ではまず、A 型インフルエンザウイルス及び RS ウイルスを添加した下水を用いた室内実験により、EPISENS-M 法がこれらのウイルスも高感度に検出可能であることを確認しました。

2018 年 10 月から 2023 年 1 月にかけて、札幌市の 3 箇所の下水処理場で流入下水^{*4} を採取し、陰電荷膜にてろ過した後、膜を凍結保存しました。保存しておいた膜から EPISENS-M 法を用いてインフルエンザウイルスの検出調査を実施した結果、COVID-19 流行前の下水からは冬期の感染者数の増加に連動する形で下水中のウイルス濃度も増加したのに対して COVID-19 流行開始後は検出率が激減しました（図 1）。2022 年後半からは再び感染者が報告されるようになったのに伴い下水からも検出されるようになりました（図 1）。

さらに、A 型インフルエンザウイルスの HA 分節を対象にした型別検出調査も実施したところ、下水からの各 HA 遺伝子型の検出結果は感染者からの検出傾向と概ね合致したことから、下水疫学により流行型を把握可能であることも示されました（図 2）。RS ウイルスについても同様に EPISENS-M 法を用いて下水試料からの検出調査を実施した結果、COVID-19 流行開始前後の報告感染者数と連動した濃度変動が認められ、特に COVID-19 流行開始後 1 年間の急激な濃度減少が確認されました（図 3）。

以上の結果は、COVID-19 対策の副次的効果により季節性インフルエンザ及び RS ウイルス感染症が抑制されたことを裏付けるとともに、遡及的な下水疫学調査を可能とする「下水バンク」の有効性を実証するものです。

【今後への期待】

新型インフルエンザ等による次なるパンデミックの脅威に晒される中で、下水疫学調査は、見えない感染を「見える化」するツールとして感染症に強い社会を構築する上での重要な検査インフラとして期待されています。その実現に向け、本研究では季節性インフルエンザ等の COVID-19 以外のウイルス性呼吸器感染症に対しても下水疫学調査が有効であることを実証しました。

下水疫学調査は COVID-19 流行開始後にその流行状況を把握するためのツールとして社会的に大き

な期待と注目を集めてきましたが、本研究で新たに実証した「下水バンク」は、集団レベルの感染状況を反映する検体を長期間保存することのできる唯一の方法であり、ポストコロナ社会における集団レベルの公衆衛生情報アーカイブとしての活用が期待されます。

【謝辞】

本研究の一部は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)未来社会創造事業本格研究(JPMJMI22D1、研究代表：田中宏明)、厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)(20HA2007、20HA2009、研究代表：鈴木基)、並びに塩野義製薬株式会社、株式会社AdvanSentinelからの共同研究費の支援を受けて実施されたものです。

【関連するプレスリリース】

- ①北海道大学・山梨大学共同プレスリリース「下水中の新型コロナウイルスに関する世界初の総説論文を発表～COVID-19の流行状況を把握する上での下水疫学調査の有用性を提唱～」
発表日：2020年5月14日
URL：<https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/05/-covid-19.html>

- ②北海道大学・塩野義製薬共同プレスリリース「普及に適した下水中新型コロナウイルスの高感度検出技術(EPISENS-S法)を開発～本技術の普及による下水疫学調査の社会実装の加速に期待～」
発表日：2022年8月8日
URL：<https://www.hokudai.ac.jp/news/2022/08/episens-s.html>

- ③北海道大学・大阪大学共同プレスリリース「下水疫学に基づくCOVID-19感染者数予測モデルを開発～定点把握への移行後における感染動向予測ツールとしての社会的活用を期待～」
発表日：2023年1月23日
URL：<https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/01/covid-19-5.html>

- ④北海道大学・塩野義製薬・AdvanSentinel共同プレスリリース「北海道大学大学院工学研究院の北島正章准教授らが「COVID-19下水疫学調査の実用化」というテーマで日本オープンイノベーション大賞選考委員会特別賞を受賞」
発表日：2023年2月16日
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230216_pr5.pdf

論文情報

論文名 Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of influenza A and respiratory syncytial viruses elucidated by wastewater-based epidemiology (下水疫学調査により解明された、COVID-19 パンデミックが A 型インフルエンザウイルス及び RS ウイルスの流行に与えたインパクト)

著者名 Hiroki Ando¹, Warish Ahmed², Ryo Iwamoto^{3,4}, Yoshinori Ando³, Satoshi Okabe⁵, Masaaki Kitajima⁵ (¹北海道大学大学院工学院、²オーストラリア・CSIRO、³塩野義製薬株式会社、⁴株式会社 AdvanSentinel、⁵北海道大学大学院工学研究院)

雑誌名 *Science of the Total Environment* (環境科学の専門誌)

DOI 10.1016/j.scitotenv.2023.162694

公表日 2023年3月8日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 准教授 北島正章 (きたじままさあき)

TEL 011-706-7162 FAX 011-706-7162 メール mkitajima@eng.hokudai.ac.jp

URL https://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/water/member_MasaakiKitajima.html

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

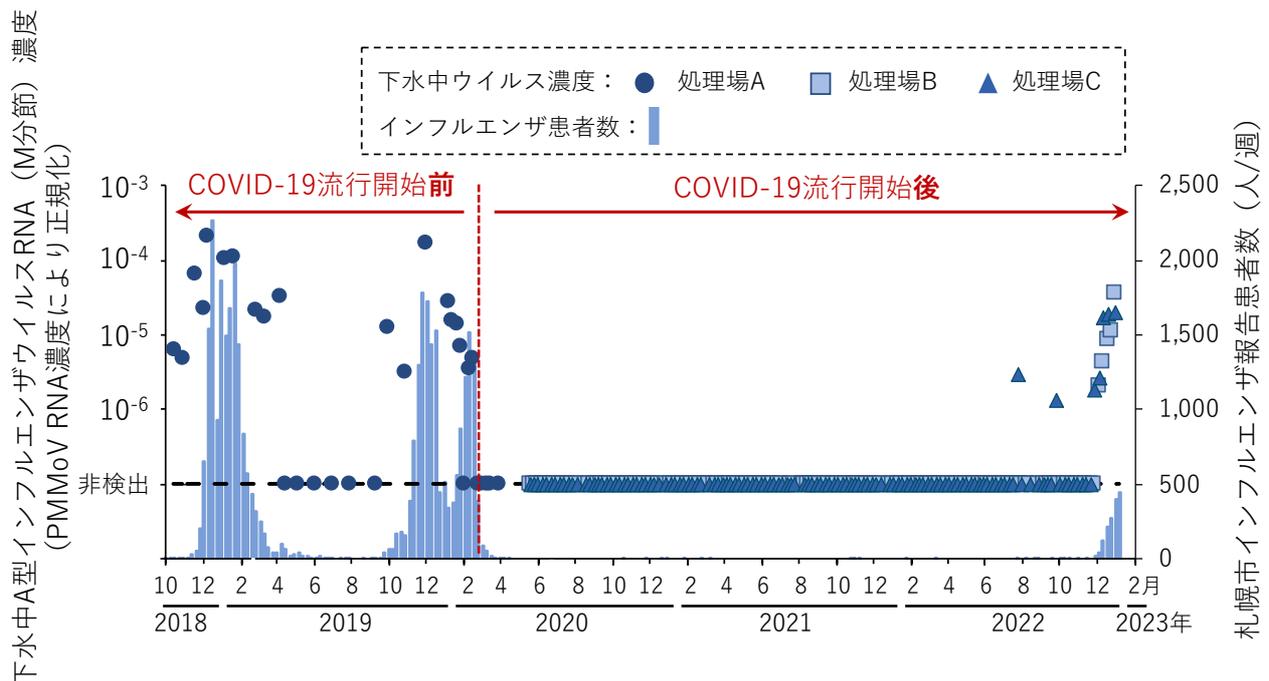


図1. 下水中 A 型インフルエンザウイルス RNA 濃度とインフルエンザ報告患者数の推移

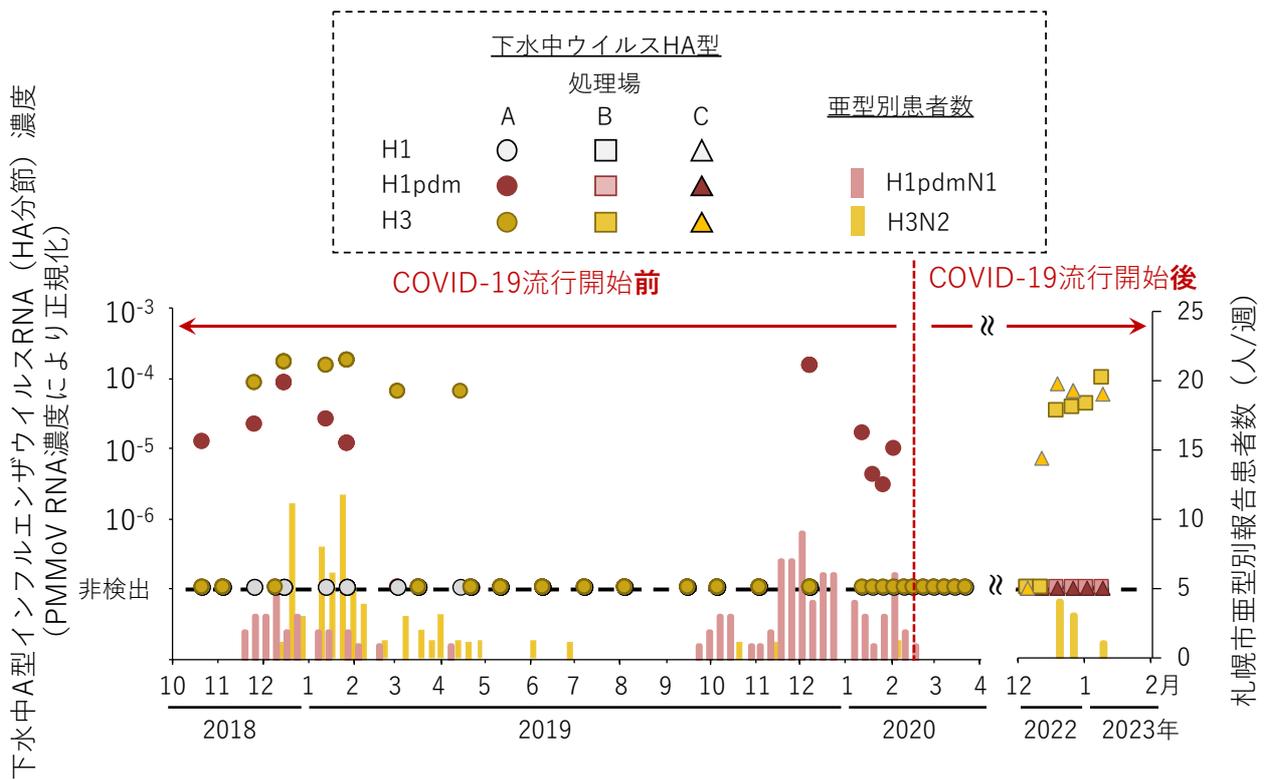


図2. A型インフルエンザウイルスのHA遺伝子型別下水中RNA濃度と亜型別報告患者数の推移

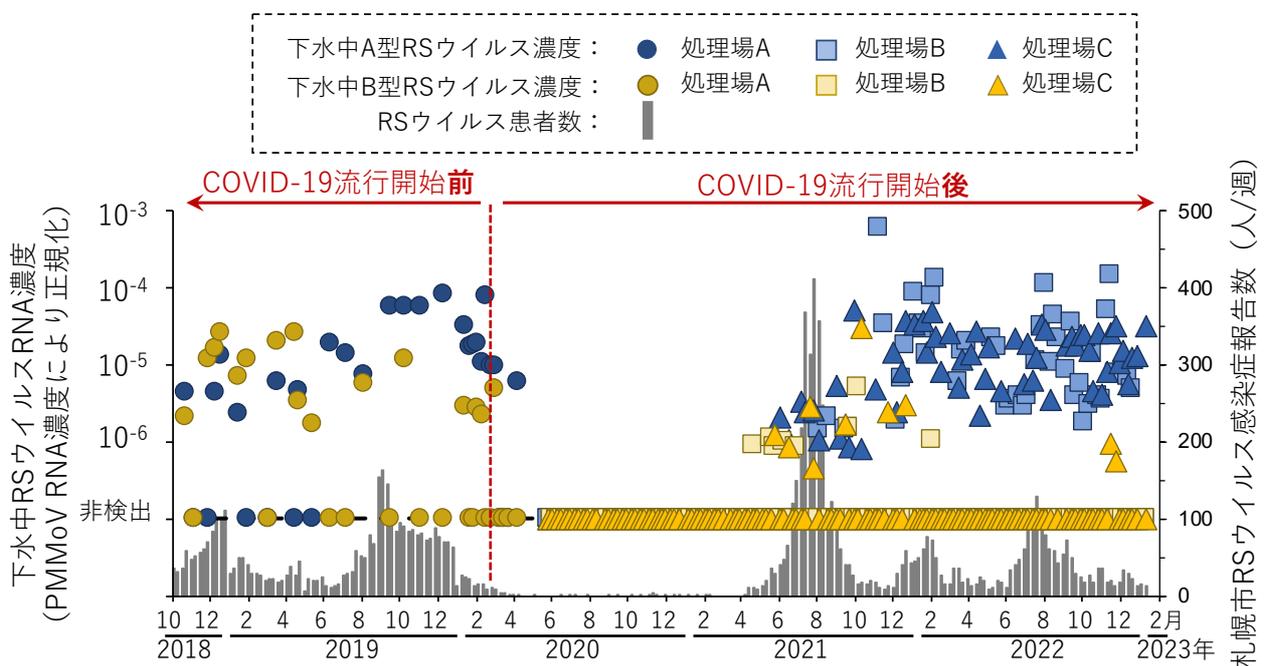


図3. 下水中RSウイルスRNA濃度とRSウイルス感染症報告患者数の推移

【用語解説】

- * 1 下水疫学 … 下水中のウイルス等の測定に基づき集団レベルの疫学情報を分析する学問分野を意味する「Wastewater-based epidemiology」の訳語であり、【関連するプレスリリース①】（2020年5月14日発表）の際に北島准教授と山梨大学の原本英司教授が考案。現在では、当該分野を指す用語として広く普及している。
- * 2 EPISENS™ 法 … 北海道大学と塩野義製薬が共同開発した下水中ウイルス高感度検出技術の正式名称として北島准教授が考案した手法名（Efficient and Practical virus Identification System with ENhanced Sensitivity）の略称であり、EPISENS-S 法（旧・仮称：北大・塩野義法、【関連するプレスリリース②】参照）及びその改良版である EPISENS-M 法（【関連するプレスリリース③】参照）の総称。なお、「EPISENS™（北海道大学の登録商標）」には「疫学(epidemiology)情報を高感度(sensitive)に検知(sensing)する手法」という意味が込められている。
- * 3 定量 PCR … ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いて、サンプルの中にある特定配列の DNA 量を調べる方法。リアルタイム PCR 装置を用いて PCR 産物量に応じた蛍光強度を測定することで、鋳型 DNA の量を知ることができる。リアルタイム PCR や qPCR（quantitative PCR）とも呼ばれる。
- * 4 流入下水 … 下水処理場で処理される前の下水のこと。