

2024年度共同利用研究報告書

2024年10月20日

所属・職名 名古屋大学大学院・理学研究科・助教

朴 炯基

		整理番号	2024a029	
1.研究計画題目	数理モデル及び機械学習手法を用いたCOVID-19ワクチン誘導免疫応答の定量的解析			
2.新規・継続	新規			
3.種別	若手・学生研究			
4.種目	短期研究員			
5.開催方法	対面開催			
6.研究代表者	氏名	朴 炯基		
	所属 部局名	名古屋大学大学院・理学研究科	職名	助教
7.研究実施期間	2024年05月14日(火曜日)～2024年05月17日(金曜日)			
	2024年07月18日(木曜日)～2024年07月20日(土曜日)			
8.キーワード	数理モデル、機械学習、ヒトの免疫応答、COVID-19 ワクチン			
9.参加者人数	3人			

10.本研究で得られた成果の概要

本研究では、日本国内最大規模のCOVID-19ワクチンによる抗体誘導データを、数理モデル・人工知能・ベクトル解析の手法を統合的に活用して分析を行った。従来の多くの関連研究は、観測データに基づいて集団レベルでワクチン誘導抗体を定性的に評価するものが中心であった。それに対し、本研究では数理工学技術を応用したデータ解析手法を開発し、ワクチン誘導抗体動態を集団および個人レベルで定量的に評価することを目指した。特に、機械学習やベクトル解析の理論を活用した解析を行うため、この分野の専門家である九州大学の鍛冶教授との共同研究を実施した。

本研究で使用したデータは、「福島ワクチンコホート」に基づくものであり、約2,500名の参加者を対象に、数回のワクチン接種後の抗体変動を2～4年間にわたり追跡したものである。まず、個人レベルでのデータ解析を行うため、mRNAワクチンが抗体を誘導するプロセスを記述した既存の数理モデルを導入し、今回分析したデータに適用できるように拡張した。このモデルを福島ワクチンコホートのデータに適用し、データフィッティングを行うことで、個々のワクチン誘導抗体動態を再構築した。そして、この再構築された抗体動態から、ピーク抗体量、持続期間、累積抗体産生量といった特徴量を算出し、それらを数理モデルのパラメータとして用いることで、各個人の抗体動態を定量的に表現した。

次に、次元削減技術（PCA）を用いて高次元の数値データを2次元に圧縮し、集団全体の抗体動態を離散ベクトル場として表現した。その後、RBF法を用いてこの離散ベクトルを連続ベクトル場に補間し、Hodge分解などのベクトル解析の理論を適用した。しかし、この手法によって生成されたベクトル場はランダム性が非常に高く、直ちに分析することは困難であることが判明した。

今後は、離散ベクトル場を方向ごといくつかのグループに分類し、最大限単純な形に変換した上で解析する方法を検討する。または、圧縮された2次元ベクトルが適切にベクトルの性質を保持するようにする共有潜在空間を考慮し、その潜在空間を用いた次元削減手法を適用する予定である。この方法により、より一貫性のある解析が可能になることが期待される。

2024年度IMI共同利用短期研究員成果報告書

朴 炯基 (パク ヒョンギ)

名古屋大学大学院 理学研究科 理学専攻 異分野融合生物学的研究室 (iBLab)

以下、今回の成果を【背景・目的】、【方法・結果】、【考察・展望】に分けて報告する。

【背景・目的】

ワクチンは、感染症ウイルスの拡散を抑制するための最も重要な手段である。ワクチンは体内で抗体を産生させ、ウイルス感染を防ぐ役割を果たす。しかし、ワクチンによって誘導される抗体の量には個人差が大きく、さらに時間の経過とともに減少する傾向がある。したがって、このようなワクチン誘導抗体の動態における個人差や時間的な変動を適切に予測するためには、データに基づいた分析を通じて抗体動態を定量的に理解することが必要である。本研究では、COVID-19パンデミックにおいて蓄積された大規模なCOVID-19ワクチン関連データを、数理情報科学の技術を活用して個人レベルで分析する。特に、**数理モデル・人工知能・ベクトル解析**の理論を融合したデータ解析の手法を開発し、次世代ワクチンの効果の評価及び予測、最適なワクチン接種戦略の確立などに貢献することを目的とする。

【方法・結果】

本研究では日本の福島地域で収集された国内最大・最長の新型コロナウイルスワクチンコホートである『福島ワクチンコホート』に蓄積された各種健康情報や抗体データを主に使用して分析を行う。このデータは、約2500人の参加者に対して2~5回のワクチン接種による抗体の変動を2~4年間追跡した、国内最大規模のCOVID-19ワクチンデータセットである。

まず、COVID-19ワクチン誘導抗体のデータを分析するために、mRNAワクチンが抗体を誘導する過程を記述する数理モデルを導入した。具体的には、先行研究で開発された、最初の2回のCOVID-19ワクチン接種が誘導する抗体を記述する数理モデルを導入し[1]、このモデルをブースターワクチンによる誘導抗体まで記述できるように拡張した：

$$\frac{dM_i(t)}{dt} = \begin{cases} 0 & (t < \tau_i) \\ -\delta M_i(t) & (t \geq \tau_i) \end{cases} \quad (1)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = P(t) \frac{M(t)^m}{K^m + M(t)^m} - \mu B(t), \quad (2)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = pB(t) - cA(t). \quad (3)$$

各変数 $M_i(t)$ 、 $B(t)$ 、 $A(t)$ は、時刻 t における i 番目のワクチンによるmRNAの量、抗体産生細胞数、体内抗体価を表す。パラメータ δ 、 μ 、 c は、これらの変数の排除率を示している。 τ_i は i 番目のワクチン接種日を示し、その時のmRNAの接種量を D_i とする。つまり、 $M_i(\tau_i) = D_i$ となり、 $t < \tau_i$ では $M_i(t) = 0$ となる。 $P(t)$ と $M(t)$ は、 $\tau_i + \eta_i \leq t \leq \tau_{i+1} + \eta_{i+1}$ で $P(t) = P_i$ と $M(t) = \sum_{k=1}^i M_k(t)$ となり、そうでなければ $P(t) = M(t) = 0$ を満たす階段関数である。 η_i は i 番目のワクチン接種日から抗体産生細胞が誘導されるまでの時間を表している。

次に、この数理モデルを福島ワクチンコホートにおけるCOVID-19ワクチンによって誘導

された抗体データに適用し、最小二乗法を用いてデータに最適なモデルパラメータを推定した。その後、個々の抗体動態を再構築し、再構築された曲線から抗体動態の特徴量（ピーク抗体量、持続期間、累積抗体産生量）をブースターワクチン前後でそれぞれ独立に計算した（**図1**）。これらの特徴量および推定されたパラメータから構成される座標系により、各個人のワクチン誘導抗体動態を定量的に表すことができる。また、ブースターワクチン接種前後の変化を示すベクトルは、追加接種による抗体動態の変動を定量的に示している。さらに、集団全体の抗体動態も、これらのベクトルの集合体として捉えることが可能になる。

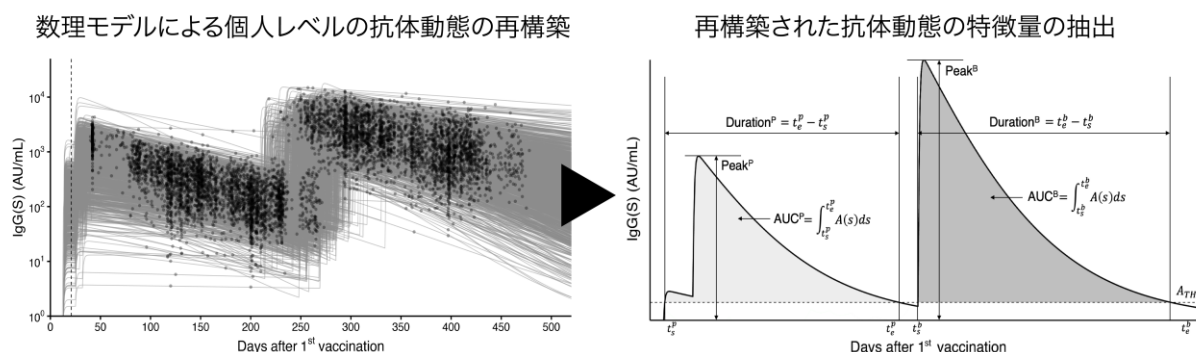


図1：数理モデルを用いた個人レベルのワクチン誘導抗体動態の定量化

次に、ブースターワクチン接種による集団の抗体動態の変動を、次元削減手法を用いて二次元の離散ベクトル場として表現した。具体的には、特徴量および数理モデルの主要な2つのパラメータを含む5次元の数値データに対し、PCA（主成分分析）を適用して2次元データに圧縮し、集団全体の抗体動態を離散ベクトル場として可視化した。その後、この生成された離散ベクトル場をRBF（ラジアル基底関数）補間手法により補間し、近似的な連続ベクトル場を推定した（**図2**）。続いて、このベクトル場にHodge分解を適用し、gradient成分とHamiltonian成分に分解を試みたが、初期の離散ベクトル場におけるベクトル方向のランダム性が強すぎたため、補間後のベクトル場の解析は困難であった（**図2**）。そこで、5次元データを使用せず、重要と考えられる2つの特徴量（ピークと持続期間）のみを用いて2次元ベクトル場を直接作成して分析を行ったが、結果に大きな差は見られなかった。

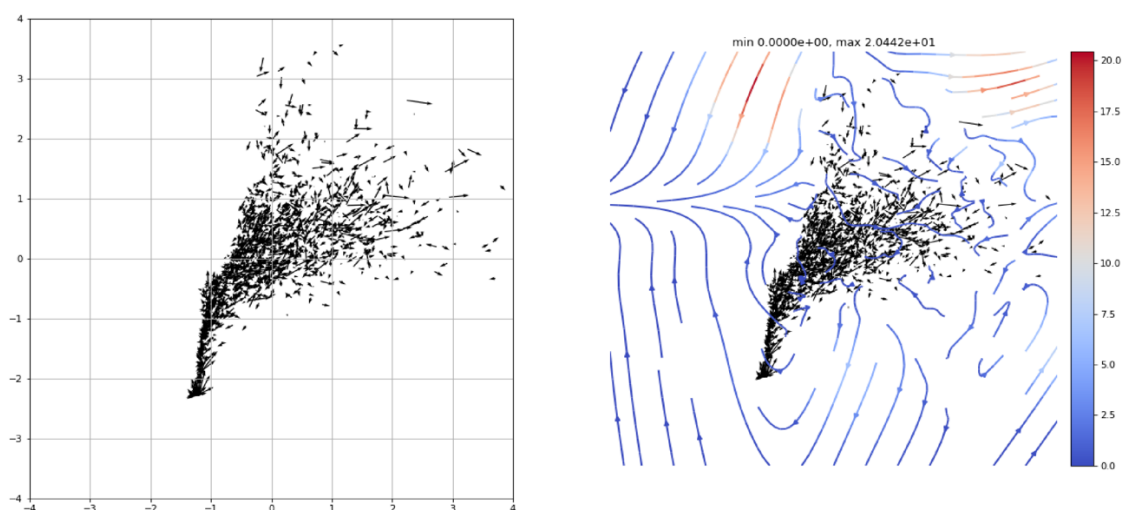


図2：次元削減技術で生成した離散ベクトル場と、補間された連続ベクトル場

【考察・展望】

本研究では、日本国内で収集された大規模なCOVID-19ワクチン誘導抗体データを、数理モデルと人工知能を用いて分析した。具体的には、まず数理モデルを用いてデータを連続的な曲線として再構築し、その後次元削減技術を適用して、全体の抗体データを2次元の離散ベクトル場として視覚化した。しかし、生成された2次元離散ベクトル場はランダム性が非常に高く、特別な加工なしでは容易に解析を行うことが困難であることが明らかになった（厳密にいうと、“ベクトル場”としての条件を満たしていない）。これは、ワクチンによって誘導される抗体に個人差が大きく、規則性が明確でないという既存の報告とも一致している。このため、今後は以下の方向で分析を進める予定である：

1. 小グループに分類しての分析

全データを一度に解析するのは困難であることが分かったため、類似した特徴を持つグループに分類し、グループごとに解析を行う。例えば、ベクトルの方向を、x軸を基準に0度から360度までの角度で表し、類似した角度を持つベクトルに分類する（**図3**）。または、機械学習によるクラスタリングの手法を適用してデータを分類することを検討する。これにより、各小グループ内に属しているベクトルの方向のランダム性を最小化し、より一貫したベクトル場の形状を得ることが可能である。こうして分類された小グループに基づいて、さらなる解析を進めていく。

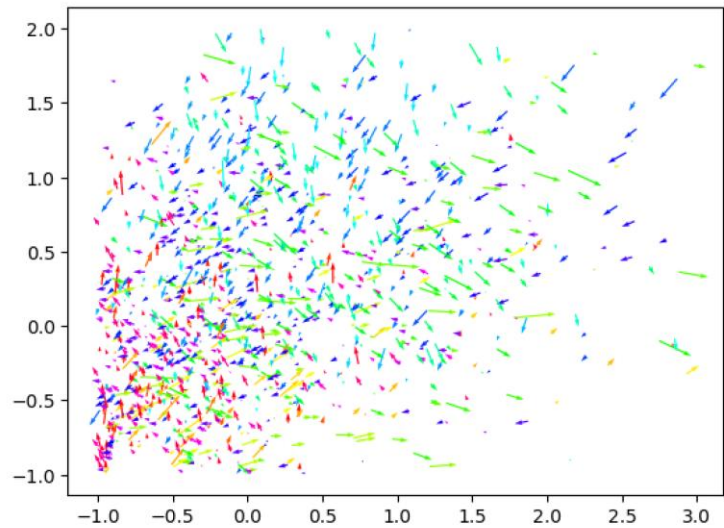


図3:ベクトルの方向におけるグループ

2. ベクトル場の特性を考慮した次元削減技術の適用

今回の研究で次元削減技術によって生成された離散ベクトル場は、厳密にはベクトル場とみなされるための条件を満たしていなかった。そこで、2次元空間におけるベクトル場としての条件（例えば、同一点から始まるベクトルが同じ場所に収束するなど）を満たすようにする共有潜在空間を考慮し、この潜在空間を活用した次元削減技術を適用する方針である。こうして新たに生成された2次元ベクトル場は、ベクトル場としての条件を初めから満たすため、より容易に分析できることが期待される。

参考文献

[1] Nakamura N et al. (2024). Modeling and predicting individual variation in COVID-19 vaccine-elicited antibody response in the general population. PLOS Digital Health, 3(5):e0000497 (2024).

数理モデル及び機械学習手法を用いたCOVID-19ワクチン誘導免疫応答の定量的解析

整理番号	2024a029
種別	若手・学生研究-短期研究員
研究計画題目	数理モデル及び機械学習手法を用いたCOVID-19ワクチン誘導免疫応答の定量的解析
研究代表者	朴 炯基(名古屋大学大学院・理学研究科・助教)
研究実施期間	2024年5月14日(火)～2024年5月17日(金) 2024年7月18日(木)～2024年7月20日(土)
研究分野のキーワード	数理モデル、機械学習、ヒトの免疫応答、COVID-19 ワクチン
本研究で得られた成果の概要	<p>本研究では、日本国内最大規模のCOVID-19ワクチンによる抗体誘導データを、数理モデル・人工知能・法を統合的に活用して分析を行った。従来多くの関連研究は、観測データに基づいて集団レベルでワを定性的に評価するものが中心であった。それに対し、本研究では数理科学技術を活用したデータ解析クチン誘導抗体動態を集団および個人レベルで定量的に評価することを目指した。特に、機械学習やベ論を活用した解析を行うため、この分野の専門家である九州大学の鍛冶教授との共同研究を実施した。</p> <p>本研究で使用したデータは、「福島ワクチンコホート」に基づくものであり、約2,500名の参加者を対象に接種後の抗体変動を2～4年間にわたり追跡したものである。まず、個人レベルでのデータ分析を行うたンが抗体を誘導するプロセスを記述した既存の数理モデルを導入し、今回分析したデータに適用できるこのモデルを福島ワクチンコホートのデータに適用し、データフィッティングを行うことで、個々のワクチを再構築した。そして、この再構築された抗体動態から、ピーク抗体量、持続期間、累積抗体産生量といし、それらを数理モデルのパラメータとして用いることで、各個人の抗体動態を定量的に表現した。</p> <p>次に、次元削減技術(PCA)を用いて高次元の数値データを2次元に圧縮し、集団全体の抗体動態を離散で表現した。その後、RBF法を用いてこの離散ベクトルを連続ベクトル場に補間し、Hodge分解などのベ論を適用した。しかし、この手法によって生成されたベクトル場はランダム性が非常に高く、直ちに分析することが判明した。</p> <p>今後は、離散ベクトル場を方向ごといくつかのグループに分類し、最大限単純な形に変換した上で解釈する。または、圧縮された2次元ベクトルが適切にベクトルの性質を保持するようにする共有潜在空間を空間を用いた次元削減手法を適用する予定である。この方法により、より一貫性のある解析が可能になる。</p>
組織委員(研究集会) 参加者(短期共同利用)	朴 炯基(名古屋大学・助教) 三宅 美登(名古屋大学・B4) 鍛冶 静雄(九州大学・教授)