

2021年度杉浦奨励賞論文

3. 実地・実験・理論にもとづくウイルス感染症の包括的理解

古瀬 祐気^{1,2)}

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 / 長崎大学病院医療教育開発センター

2) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 / 白眉センター

感染症はいまなお人類の公衆衛生上の脅威であり、特にウイルス感染症に関しては病態や疫学など不明な点が多いのが現状である。私は、これまで医師・基礎研究者・行政アドバイザーなどさまざまな立場に身を置きこの問題を扱ってきた。基礎研究に関しては、特にインフルエンザウイルスをはじめとする呼吸器ウイルスの感染伝播ダイナミクスや遺伝子変異の解析を通じて、ウイルス感染症のヒト集団における実態を定量的に把握するためのマクロな理論研究や、細胞内におけるウイルスの生活環や病原性のメカニズムを明らかにするためのミクロな分子生物学研究を行っている。また、エボラウイルス感染症やラッサ熱のアウトブレイク時には WHO の感染症コンサルタントとして現地で感染症対策に当たったり、2020年2月からは厚生労働省のクラスター対策班参与として新型コロナウイルス感染症の疫学調査や統計解析に携わるなどして、感染拡大を制御するための公衆衛生的なアドバイスを行政組織に対して学術的な見地から行っている。臨床ウイルス学・疫学・数理生物学・進化学・遺伝学・分子生物学を統合させた学際的な研究を行うことでウイルス感染症の統合的な理解を目指しており、研究によって得られた知見や成果を現場へと還元し最終的にはウイルス感染症の制御に資することを目標としている。

私は、疫学・遺伝学・バイオインフォマティクス・分子生物学手法を融合的に活用する多彩なアプローチによって、ウイルス感染症の統合的な理解を目指し研究活動を行っている。本稿では、細胞内複製・ゲノム進化・感染伝播・疫学研究の項目にわけて、これまでのいくつかの研究内容を紹介する。

1. ウイルスの細胞内複製

私は、ウイルスや宿主のゲノムが持つ「遺伝子をコードする」以外の機能に興味をもって分子生物学解析を行っている。1990年代に転写後の遺伝子発現調節機構として miRNA が発見されて以降、宿主がコードする miRNA が感染ウイルスの遺伝子発現を制御しているかは大きな議論であった。そこで、われわれの研究グループは当時開発さ

れたばかりの遺伝子編集技術のひとつである TALEN を用いて miRNA の産生に必須な宿主因子をコードする Dicer 遺伝子を完全欠失させた培養細胞を作製し、宿主 miRNA の有無はウイルスの増殖性に影響を及ぼさないことを示した¹⁾。一方、Dicer のホモログはウイルスゲノムには見つからないが、宿主因子を利用することでウイルスゲノムが miRNA をコードしうることがわかり、ウイルス由来の miRNA を感染培養細胞や動物検体を用いて探索した。その結果、アデノウイルスがコードする miRNA が持続感染に関わっていることや、ゾウヘルペスウイルスがコードする miRNA がその高病原性に関わっていることを見出した^{2,3)}。

エンテロウイルスの RNA ゲノム 5' 末端の非コード領域 IRES は、宿主リボソームをリクルートし、ウイルス遺伝子の翻訳に必須であることはよく知られている。私は、小児に重篤な呼吸器および神経感染症を引き起こすエンテロウイルス D-68 型において、2010 年以降に世界中で大流行したウイルス株の IRES 領域に変異が蓄積していることを見出し、さらにその中の特定部位の変異がウイルス遺伝子の翻訳活性を高めていることを実験的に確認し報告した⁴⁾。

また、RNA はそれ自体が化学修飾を受けることで安定

連絡先

〒 852-8523

長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

E-mail: furusey.nagasaki@gmail.com

性が変化することが知られている。これまで、多くの RNA 修飾は生物細胞の tRNA において研究されてきたが、近年のハイスループットシーケンシング技術の発展に伴い、mRNA など tRNA 以外の RNA 分子も多様な化学修飾を受けており、発生・発がん・免疫などさまざまな生理機能に関わっていることがわかってきた。そこで、私は RNA ウイルスのゲノム自体にも RNA 化学修飾が存在しているのではと考え、インフルエンザウイルス感染細胞からウイルス由来の RNA を抽出し、そこに存在する RNA 修飾の網羅的な探索を行った。その結果、inosine・pseudouridine・m1A・ac4C がネガティブセンスであるインフルエンザウイルスの RNA ゲノムに存在していることを発見した。さらにこれらの RNA 修飾に関わる宿主因子はウイルス感染によって発現量が変化しており、逆にこれらの宿主因子を欠損させるとウイルス増殖が負に制御されることから、RNA 修飾がウイルスの生活環に深く関わっていることが明らかとなった⁵⁾。

2. ウイルスゲノムの進化

ウイルスはゲノムサイズが小さいため、百年以上前のものから数日前に取られたサンプルまでさわめて多くのウイルス株のゲノム情報が解読されている。私は、この多様なゲノムデータをビッグデータとして解析することで、ウイルスの進化様式の解明を試みてきた。例えば、インフルエンザウイルスがウイルス遺伝子間の相互作用によって宿主域を変化させるメカニズム⁶⁻⁸⁾ならびに薬剤耐性変異が拡がる様式⁹⁻¹²⁾をパイオインフォマティクス手法によって明らかにした。また、有史時代以前は人獣共通感染症であったと推測される麻疹ウイルスがヒト集団内で感染伝播するようになった時期を情報科学手法によって推定した¹³⁾。さらに、応用的な研究として、進化学的アプローチからウイルスゲノムの保存領域を明らかにし、その知見を用いてパンデミックインフルエンザや MERS コロナウイルスの分子生物学的診断法を提案・改善した^{14,15)}。

ウイルスの生態システムを理解するためには、それを形成するウイルス集団の多様性と進化を理解することが重要である。進化メカニズムの一種に、フィットネスの高い個体を選択されることで特定の遺伝子変異が集団中に蓄積する selective sweep があり、私はこれを各コドンのレベルで検出するアルゴリズムを新規に考案・開発した¹⁶⁾。このアルゴリズムをエボラウイルス・インフルエンザウイルス・新型コロナウイルスなど実際のウイルスゲノムデータに適用することで、疫学や実験のデータを用いることなく、既知の生物学的に重要だと考えられている遺伝子部位が selective sweep 下にあると同定することに成功し、その部位に起こる変異がウイルスの増殖や伝播に重要な役割を担っていることを示した。さらに、これまでに報告のなかったいくつかの変異が selective sweep と関連していること

を見出しており、これらは未知の病原機序や伝播機構に関与していると考えられた。

3. ウイルス感染症の伝播

近年の情報科学手法やコンピュータ処理能力の発展によって、感染症の拡がりについてゲノム情報や数理モデルを利用した解析ができるようになってきた。私はこれらのインフォマティクス技術を用いることで、ワクチンの普及した現代において麻疹ウイルスがウイルス排除国を起点に拡がりうることや¹⁷⁾、B 型インフルエンザウイルスは世界的な流行株と地域に局限する株が混在する複雑な伝播様式となっていること¹⁸⁾をそれぞれ報告した。また、季節性インフルエンザウイルスは新しいウイルス株が定期的に出現することで毎年の流行が引き起こされるが、その際になぜ古いウイルス株が消失してしまうのかは不明であった。この疑問に対して、ヒト集団におけるウイルスの感染伝播様式を微分方程式によってモデル化することで、「ウイルス株の置換」に流行の季節性動態が影響していることを明らかにした¹⁹⁾。同様の手法を用いて、スーパー・スプレッダーの存在がインフルエンザや麻疹の流行にどのように影響するのかも理論的に示している²⁰⁾。

2019 年末に出現しパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス感染症の流行に関してもさまざまな研究を行っており、その感染伝播メカニズムの解明に努めている。特に、流行の開始から 1 年が経過した頃から世界的な問題となっている新しい変異株の出現についての解析を進めている。私は、新型コロナウイルスの変異株が流行する背景としてウイルスの伝播力増加や免疫逃避能の獲得に加えて、流行自体の規模やスピードなど疫学的な因子が重要であることを理論的研究によって明らかにした²¹⁾。さらに、出現した変異株の伝播性と、それに対するワクチンの効果を加味したシミュレーション解析を行うことで、本邦において今後のワクチン接種率に応じてどの程度の感染機会の減少が求められるのかを示した²²⁾。

4. ウイルス感染症の疫学研究

肺炎は小児の主要な死因のひとつであることは間違いなが、途上国では起因病原体の同定が十分になされておらず各病原体の寄与度やその疾病負荷は不明であった。われわれは、フィリピンの保健当局と協力してフィリピン全土の疫学研究を行い、小児肺炎は新規の病原体を含め多くがウイルスによるものであることを示し²³⁾、コミュニティにおける軽症例から高次病院における重症例までを包括した真の疾病負荷をそれぞれの呼吸器ウイルスごとに推定し²⁴⁾、フィリピンのウイルス性肺炎の疾病負荷は日本など先進国のそれよりきわめて高いという実態を明らかにした²⁵⁾。さらに、前向きコホート研究を行うことで、特定の呼吸器ウイルスに感染するとその後に別の呼吸器感染症に

罹患するリスクが有意に上昇することを見出している²⁶⁾。

また、私は西アフリカのウイルス性出血熱アウトブレイクに関する疫学解析も行っている。これまでに、エボラウイルス感染症の罹患や重症化に係る疫学因子を報告し²⁷⁾、ラッサ熱に対してリスクの高い集団の特徴や抗ウイルス薬の有効性を現場の臨床データや疫学情報を用いて明らかにした²⁸⁻³⁰⁾。そして、2020年からは新型コロナウイルス感染症クラスター対策班の一員として疫学統計解析に従事し、本邦における重症化死亡リスク・輸入例と国内感染拡大状況の関連・マシガザリングのリスク評価・市中／医療機関／家庭内クラスター形成の特徴などを報告している³¹⁻⁴³⁾。

これまでに述べてきたように、ウイルスをはじめとするさまざまな病原体による感染症は現在でも国際保健・公衆衛生上の重要な課題である。しかしながら対策のためのさまざまな資源は限られており、それが効率的に用いられているかは不明であった。そこで、私は52の感染症に関する「障害調整生存年数」と「各疾患に関する研究論文数」の相関解析を行うことで、疾病負荷に応じた研究アクティビティの実際を世界レベルおよび各国レベルで解析した。その結果、研究が十分に行われておらず学術の見地からの評価や対策が過小となっている感染症を同定することに成功した⁴⁴⁾。これによって、今後の感染症対策をどのように進めていくのか、国際協力を踏まえた世界規模での議論が可能となった。

5. さいごに

現代科学では研究分野や解析技術の細分化が急速に進んでいる。その中で、私はこれからも裾野がきわめて広い学際的な研究を行っていきたいと考えている。新しいアイデアや手法、独自の経験を通じて築き上げた特別なネットワークによって、ウイルス感染症を細胞レベルから世界レベルまで統合的に理解していききたい。そして、現在問題となっているウイルス感染症や今後も出現するであろう新興ウイルス感染症への対策を科学的に的確かつ迅速に行うための基盤の創出を担っていくことを目指している。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Bogerd HP, Skalsky RL, Kennedy EM, Furuse Y, Whisnant AW, Flores O, et al. Replication of many human viruses is refractory to inhibition by endogenous cellular MicroRNAs. *J Virol*. 2014;88 (14):8065–76.
- 2) Furuse Y, Dastjerdi A, Seilern-Moy K, Steinbach F, Cullen BR. Analysis of viral microRNA expression by elephant endotheliotropic herpesvirus 1. *Virology*. 2014;454–455(1):102–8.
- 3) Furuse Y, Ornelles DA, Cullen BR. Persistently adenovirus-infected lymphoid cells express microRNAs derived from the viral VAI and especially VAI RNA. *Virology*. 2013;447(1–2):140–5.
- 4) Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, Oshitani H. Evolutionary and functional diversity of the 5' untranslated region of enterovirus D68: Increased activity of the internal ribosome entry site of viral strains during the 2010s. *Viruses*. 2019;11(7).
- 5) Furuse Y. RNA Modifications in Genomic RNA of Influenza A Virus and the Relationship between RNA Modifications and Viral Infection. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Feb 19];22(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502037/>
- 6) Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Oshitani H. Evolution of the M gene of the influenza A virus in different host species: large-scale sequence analysis. *Virol J* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Apr 17];6:67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2694789&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 7) Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Reassortment between swine influenza A viruses increased their adaptation to humans in pandemic H1N1/09. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2010 May [cited 2011 Apr 17];10(4):569–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117250>
- 8) Furuse Y, Shimabukuro K, Odagiri T, Sawayama R, Okada T, Khandaker I, et al. Comparison of selection pressures on the HA gene of pandemic (2009) and seasonal human and swine influenza A H1 subtype viruses. *Virology* [Internet]. 2010 Sep 30 [cited 2011 Apr 17];405(2):314–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598336>
- 9) Furuse Y, Suzuki A, Kishi M, Nukiwa N, Shimizu M, Sawayama R, et al. Occurrence of mixed populations of influenza A viruses that can be maintained through transmission in a single host and potential for reassortment. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Apr 7];48(2):369–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2815616&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 10) Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Shimizu M, Fuji N, Oshitani H. Reversion of influenza A (H3N2) virus from amantadine resistant to amantadine sensitive by further reassortment in Japan during the 2006-to-2007 influenza season. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2011 Apr 17];47(3):841–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2650930&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 11) Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Large-scale sequence analysis of M gene of influenza A viruses from different species: Mechanisms for emergence and spread of amantadine resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4457–63.
- 12) Furuse Y, Suzuki A, Shimizu M, Kishi M, Sawayama R, Saito M, et al. Reassortment between amantadine-

- resistant and -sensitive H1N1 influenza A viruses generated an amantadine-sensitive virus during the 2007-2008 season. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2011 Feb 3];200(11):1766-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874176>
- 13) Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries. *Virol J* [Internet]. 2010 Jan [cited 2011 Apr 17];7:52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2838858&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 - 14) Furuse Y, Okamoto M, Oshitani H. Conservation of nucleotide sequences for molecular diagnosis of Middle East respiratory syndrome coronavirus, 2015. *Int J Infect Dis*. 2015;40:e25-7.
 - 15) Furuse Y, Odagiri T, Okada T, Khandaker I, Shimabukuro K, Sawayama R, et al. Differentiation of human influenza A viruses including the pandemic subtype H1N1/2009 by conventional multiplex PCR. *J Virol Methods* [Internet]. 2010 Sep [cited 2011 Apr 17];168(1-2):94-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447424>
 - 16) Furuse Y. Identifying Potentially Beneficial Genetic Mutations Associated with Monophyletic Selective Sweep and a Proof-of-Concept Study with Viral Genetic Data. *mSystems* [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2022 Feb 19];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622855/>
 - 17) Furuse Y, Oshitani H. Global transmission dynamics of measles in the measles elimination era. *Viruses*. 2017;9(4).
 - 18) Furuse Y, Odagiri T, Tamaki R, Kamigaki T, Otomaru H, Opinion J, et al. Local persistence and global dissemination play a significant role in the circulation of influenza B viruses in Leyte Island, Philippines. *Virology*. 2016;492:21-4.
 - 19) Furuse Y, Oshitani H. Mechanisms of replacement of circulating viruses by seasonal and pandemic influenza A viruses. *Int J Infect Dis*. 2016;51.
 - 20) Furuse Y. What would happen if Santa Claus was sick? His impact on communicable disease transmission. *Med J Aust* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Feb 19];211(11):523-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736075/>
 - 21) Furuse Y. Simulation study reveals factors that affect the predominance of SARS-CoV-2 novel variant. *Virol J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 19];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930336/>
 - 22) Furuse Y. Simulation of future COVID-19 epidemic by vaccination coverage scenarios in Japan. *J Glob Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 19];11:1-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853681/>
 - 23) Furuse Y, Suzuki A, Kishi M, Galang HO, Lupisan SP, Olveda RM, et al. Detection of novel respiratory viruses from influenza-like illness in the Philippines. *J Med Virol* [Internet]. 2010 May [cited 2011 Apr 17];82(6):1071-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20419824>
 - 24) Furuse Y, Tamaki R, Suzuki A, Kamigaki T, Okamoto M, Saito-Obata M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children with acute respiratory viral infections in the Philippines: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):1037.e9-1037.e14.
 - 25) Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y, Fuji N, Saito M, Tamaki R, et al. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct 23 [cited 2012 Nov 2];12(1):267. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092190>
 - 26) Furuse Y, Tamaki R, Okamoto M, Saito-Obata M, Suzuki A, Saito M, et al. Association between Preceding Viral Respiratory Infection and Subsequent Respiratory Illnesses among Children: A Prospective Cohort Study in the Philippines. *J Infect Dis* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2018 Oct 1];219(2):197-205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30189092>
 - 27) Furuse Y, Fallah M, Oshitani H, Kituyi L, Mahmoud N, Musa E, et al. Analysis of patient data from laboratories during the Ebola virus disease outbreak in Liberia, April 2014 to March 2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7).
 - 28) Ilori EAEA, Furuse Y, Ipadeola OBOB, Dan-Nwafor CCCC, Abubakar A, Womi-Eteng OEOE, et al. Epidemiologic and clinical features of lassa fever outbreak in Nigeria, January 1-May 6, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6):1066-74.
 - 29) Dan-Nwafor CCCC, Furuse Y, Ilori EAEA, Ipadeola O, Akabike KOKO, Ahumibe A, et al. Measures to control protracted large Lassa fever outbreak in Nigeria, 1 January to 28 April 2019. *Euro Surveill*. 2019;24(20).
 - 30) Ipadeola O, Furuse Y, de Gooyer T, Dan-Nwafor C, Namara G, Ilori E, et al. Determination of the Emergency Phase for Response Against Endemic Disease Outbreak: A Case of Lassa Fever Outbreak in Nigeria. *J Glob Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 29];10(2):1-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110549/>
 - 31) Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, Miyahara R, Yasuda I, K.Ko Y, et al. Clusters of coronavirus disease in communities, Japan, January-April 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Nov 11];26(9):2176-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521222/>
 - 32) Furuse Y, Ko YK, Saito M, Shobugawa Y, Jindai K, Saito T, et al. Epidemiology of covid-19 outbreak in Japan, from January-March 2020. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 11];73(5):391-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350228/>
 - 33) Imamura T, Saito M, Ko YK, Imamura T, Otani K, Akaba H, et al. Roles of Children and Adolescents in COVID-19 Transmission in the Community: A Retrospective Analysis of Nationwide Data in Japan. *Front*

- Pediatr [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Feb 19];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447727/>
- 34) Imamura T, Ko YK, Furuse Y, Imamura T, Jindai K, Miyahara R, et al. Epidemiological factors associated with COVID-19 clusters in medical and social welfare facilities. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct 29 [cited 2022 Feb 19]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34719529/>
 - 35) Ko YK, Furuse Y, Ninomiya K, Otani K, Akaba H, Miyahara R, et al. Secondary transmission of SARS-CoV-2 during the first two waves in Japan: Demographic characteristics and overdispersion. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Feb 19];116:365–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066162/>
 - 36) Furuse Y, Oshitani H. Viruses That Can and Cannot Coexist With Humans and the Future of SARS-CoV-2. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2021 Mar 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042101/>
 - 37) Furuse Y, Ko YK, Ninomiya K, Suzuki M, Oshitani H. Relationship of Test Positivity Rates with COVID-19 Epidemic Dynamics. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2021 May 17];18(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33925665>
 - 38) Itaya T, Furuse Y, Jindai K. Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 19];97:78–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492532/>
 - 39) Furuse Y, Oshitani H. Association between Numbers of “Imported Cases” and “Reported Cases in a Source Country” of COVID-19: January to April 2020 in Japan [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2020 Nov 24]. p. e153–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522454/>
 - 40) Furuse Y. Risk at mass-gathering events and the usefulness of complementary events during COVID-19 pandemic. *J Infect* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 19];82(3):e20–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271175/>
 - 41) Furuse Y. Genomic sequencing effort for SARS-CoV-2 by country during the pandemic. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 19];103:305–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333251/>
 - 42) Miyahara R, Tsuchiya N, Yasuda I, Ko YK, Furuse Y, Sando E, et al. Familial Clusters of Coronavirus Disease in 10 Prefectures, Japan, February–May 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 19];27(3):915–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622475/>
 - 43) Furuse Y, Tsuchiya N, Miyahara R, Yasuda I, Sando E, Ko YK, et al. COVID-19 case-clusters and transmission chains in the communities in Japan. *J Infect* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Feb 19];84(2):248–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34390754/>
 - 44) Furuse Y. Analysis of research intensity on infectious disease by disease burden reveals which infectious diseases are neglected by researchers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(2):478–83.

Comprehensive understanding of viral diseases by field, molecular, and theoretical studies

Yuki FURUSE^{1,2)}

- 1) Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences/Nagasaki University Hospital
Medical Education Development Center
- 2) Institute for Frontier Life and Medical Sciences/Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University

Viral diseases are responsible for substantial morbidity and mortality and continue to be of great concern. To ensure better control of viral infections, I have been tackling the issue as a medical doctor, an academic researcher, and a public health officer. Especially, I have studied respiratory viruses, such as the influenza virus, from the perspectives of molecular virology, theoretical modeling, and field epidemiology. RNA biology and its involvement with viral life-cycle and pathogenicity are central topics of molecular study, while mathematical models of transmission dynamics and phylogenetics are major components of theoretical research. As a field epidemiologist, I work with public health authorities during viral disease outbreaks. I was deployed to West Africa for viral hemorrhagic fever outbreak responses as a WHO consultant, and I have served the Japanese Government as an advisor for COVID-19 countermeasures. I would like to integrate various approaches from clinical medicine to epidemiology, theoretical modeling, evolutionary biology, genetics, and molecular biology in my research. In that way, we could gain a more comprehensive understanding of viral diseases. I hope these findings will help ease the disease burden of viral infections around the world.