

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 25 日現在

機関番号：12702

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25291099

研究課題名(和文) インフルエンザウイルス進化予測理論のブレイクスルー

研究課題名(英文) A breakthrough in the projection theory of influenza virus evolution

研究代表者

佐々木 顕 (Sasaki, Akira)

総合研究大学院大学・その他の研究科・教授

研究者番号：90211937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、ウイルスの多様な系統の集団「亜型」の進化動態を、メタRO という指標を用いて予測する理論を発展させた。また、多次元尺度法で埋め込まれた低次元空間上でのウイルス進化軌道についての理論的な研究を進展させたウイルス亜型の抗原進化の年次変化を(a)特定のウイルス株の流行、(b)宿主の集団免疫獲得によるウイルス株に対する適応度地形の変化、(c)免疫エスケープ突然変異体の定着とその流行という3つのプロセスの連鎖で表現するマルコフモデルを構成し、進化軌道の直線性や方向転換の原因やその生起条件を理論的に解明するとともに、次年度流行タイプの予測をベイズ更新過程として表現した。

研究成果の概要(英文)： Human influenza viruses are known to escape continuously from host immune defense by accumulating mutations on hemagglutinin. A recent multivariate statistic technique has extracted their surprisingly simple evolutionary trajectories on a low dimensional projected trait spaces. Here I propose a simple Bayesian update model to reproduce such evolutionary trends.

In the model, a mutant that will cause epidemic in the next year is chosen randomly according to its probability of being generated by the parental strain, multiplied by its fitness determined by the past past infection history and accumulation of host herd immunity.

This model generates nearly linear trends in the series of epidemic strains placed on antigen space with a randomly chosen direction. The angles made by consecutive axes of annual antigenic changes are narrowly distributed around 0, and the distance between epidemic strains has a peaky distribution around the characteristic width of cross-immunity.

研究分野：数理生物学

キーワード：インフルエンザウイルス 進化予測 宿主免疫 ベイズ予測域 抗原連続変異 多次元尺度法 マルコフ連鎖

1. 研究開始当初の背景

(1) インフルエンザウイルスの「急速に進化するが多岐しない」サブタイプ系統樹動態の解明の必要性

インフルエンザ A 型ウイルスの表面抗原は、宿主免疫から逃れる変異体を有利にするような自然淘汰によって駆動されて急速に進化する。この少数者有利の淘汰は、ウイルスの遺伝的多様性を促進するはずだが、その系統樹形は枝分かれの少ない直線状に保たれており、これはインフルエンザウイルス進化の最大の謎のひとつと呼ばれていた (Bush et al., Science 1999)。

申請者は疫学・進化動態と病原体の系統樹のトポロジーとの関連についての理論的研究を先駆的に進めており (Sasaki and Haraguchi, J. Mol. Evol. 2000)、インフルエンザのシンプルな系統樹形の謎を解明するために、抗原変異蓄積モデルを用いて、系統樹が枝分かれする条件を解析的に求めてきた (Andreasen and Sasaki, Theor. Pop. Biol. 2006; Omori, Adams, Sasaki, J. Theor. Biol. 2010)。

この解析的な近似理論を指針として、申請者は、宿主全個体の免疫履歴を追うウイルス抗原座位進化の個体ベースモデルを開発していた。系統樹トポロジーの定量的指標の開発、塩基配列データ解析を統合することで、ウイルスの系統樹動態 (phylodynamics) 理論を構築し、インフルエンザ系統樹の「単純性の謎」の解明に挑むことが期待された。

(2) 季節性インフルエンザの翌年流行株がどの時期に出現するかを理論的な解明の必要性

翌年の流行を起こすインフルエンザ系統を予測することは極めて難しい。これは、毎年、数多く生まれる抗原性を変えるウイルスの突然変異体のうち、どれが宿主集団に定着し、翌年の流行シーズンに引き継がれかについて、予測力を持ち、検証可能な理論や指針が存在しなかった。このため、抗原決定座位に突然変異を起こして、宿主免疫から逃れる突然変異体が定着する確率を、突然変異体導入時の宿主免疫構造と導入時期の関数として解くことにより、新系統の出現を集中的にセンサスすべき時期を絞るための理論を確立する必要があった。

この問題を解明するには、突然変異体を生み出すウイルスの親系統の流行が、つまり宿主集団が親系統に免疫を獲得する過程が、突然変異体の適応度を変える点が重要であると思われた。この観点は従来の疫学理論・ウイルス進化理論で全く無視されてきたが、疫学動態による時間依存性を取り入れたマルコフ連鎖で定着確率を定式化することで解明できるというアイデアに思い至った。

申請者はこのような頻度依存淘汰のもとでの突然変異固定確率についての最新の理論的

発展を担ってきており (Nowak, Sasaki, Taylor, Fudenberg, Nature 2004)、この新しい理論的手法をインフルエンザ新系統の定着確率に適用・拡張することにより、新系統出現時期を予測する理論を世界に先駆けて完成させることが望まれた。

(3) 翌年流行するインフルエンザウイルス株のヘマグルチニンアミノ酸配列を予測する必要性

宿主との敵対的相互作用を取り入れて病原体の適応進化を理論的に予測する試みは、たとえば申請者によるウサギ出血熱ウイルスの強毒シフトの理論 (Boots, Hudson and Sasaki, Science 2004)、植物と病原体の多遺伝子座の遺伝子対遺伝子軍拡競争理論によるスーパーレース出現予測 (Sasaki, Proc. R. Soc. Lond. B 2000) などの成果を上げてきた。

しかし、インフルエンザウイルスのような超高次元配列空間での急速で複雑な進化を予測することは、極めて困難であった (e.g. Bush et al. 1999)。このような閉塞状況は、Smith ら (2004) による、A 香港型の 35 年間に渡る進化が、多次元尺度法を用いることによって、低次元空間の単純な軌道として表現できるという発見によって急展開し、ウイルス抗原の進化研究は新しい段階に入った (He and Deem 2010; Ito et al. PLoS ONE 2011)。

しかしながら、この低次元化は、現象論的に見いだされただけであり、(a)なぜ、どういう条件で進化軌道が低次元化できるか、(b)低次元空間上の進化軌道を律するダイナミクスはどう記述でき、その挙動はどう解析できるか、(c)低次元空間上の軌道から、アミノ酸配列の多次元空間上での進化にどう逆写像してウイルス抗原の進化予測を行うのか、については全く手が付けられていなかった。本課題において、この多次元尺度法によるウイルス進化の写像に関わる上記 (a)-(c) の理論課題に挑戦することが期待された。

2. 研究の目的

インフルエンザウイルスや AIDS ウイルスなどの急速に進化する病原体は、宿主免疫の攻撃目標となるヘマグルチニンなどの表面抗原の抗原決定部位を急速に変え、また、ワクチンや薬剤に対する抵抗性を急速に進化させて、宿主免疫や防除から進化的にエスケープする。表面抗原の抗原決定部位のアミノ酸配列 (エピトープ) は、宿主免疫系との強い相互作用による淘汰を受け、多次元配列空間のなかを「予測不可能な」軌跡を描いて進化し、病原体はその系統樹を複雑に分岐させ、多様化する。本課題では、このような病原体の急速な配列の進化を予測するため宿主免疫と病原体の抗原連続変異の共進化動態と、多次元尺度法による進化軌道の次元低下とその進化動態理論による解明を組み合わせる新しい進化予測理論を確立させる。

3. 研究の方法

抗原性をめまぐるしく変えて宿主免疫からエスケープするインフルエンザウイルスの進化を、ウイルス表面抗原の抗原決定座位と宿主免疫・交叉免疫の集団分布の共進化モデルとして定式化する。(1) A 香港型でみられる抗原性の進化の停滞期・飛躍期の切り替えを理論的に解明するために、交叉免疫の集団構造変化の解析的記述を、(2) 系統樹のトポロジーと疫学パラメータとの関連を解明するために、宿主個体ベースシミュレーションと系統樹トポロジーの定量的指標の開発を、(3) 翌年の流行を担う新系統の出現時期の解析のため、親系統流行動態で適応度地形が時間変化する確率過程の定着確率を、(4) 翌年の流行株のアミノ酸配列予測のために、多次元尺度法による進化軌道の次元低下による表面抗原進化トレンド抽出と予測域を、それぞれ研究計画の中心に据える。

4. 研究成果

(1) インフルエンザウイルスの「急速に進化するが多岐しない」サブタイプ系統樹動態の解明

ウイルスの新しい抗原型の出現から、その突然変異株の流行、宿主集団の免疫獲得による株の絶滅にいたる過程を、新系統出現からの時間を「年齢」としたウイルス系統を単位とする「年齢動態」として数理モデル化した。ひとつの系統が絶滅するまでの間に、新しい抗原エスケープ株を突然変異によって生産できれば、それが新しい「子系統」を定義する。以上のアイデアをもとに、ウイルスの亜型(インフルエンザ A 香港型のように、多数の抗原タイプからなる系統の集団)の存続条件や、抗原タイプの進化速度、多型の程度についての解析結果を得ることができた。ウイルス亜型の存続条件は、それぞれのウイルス系統の基本再生産数を拡張した、亜型の「メタ基本再生産数」によって決まることが示され、「メタ基本再生産数」と進化速度や多型性との関係も解明された。これらは、新型ウイルスが出現した場合に、その後の亜型の流行の持続性や拡大規模を定量的に推定するために基本理論となる。

これらの研究結果の意義についてまとめる。伝染病に対する政策決定において最も基本的で重要な課題は病原体の基本再生産数 R_0 を推定する事である。インフルエンザウイルスのように抗原を急速に変えて持続的流行を行う病原体において推定される R_0 は、たまたまエスケープに成功した抗原をもつウイルス変異体が、宿主集団に広がり、宿主集団免疫が上昇するまでの間の一時的な増加率であるが、抗原を連続的に変異させて宿主免疫から逃げ続けるウイルスのサブタイプの進化的な長期的な動向は、この R_0 では決まらない。本課題

では、抗原の多様性を包括するウイルスのサブタイプ(インフルエンザ A 香港型(A/H3N2)など)を単位とした「サブタイプ基本再生産数」(メタ R_0)を理論的に再定義し、その疫学パラメータ・遺伝学的パラメータへの依存性を明らかにした。これをもとに、抗原連続変異で急速に進化するウイルスに対する長期的な対抗戦略(ワクチン政策、突然変異率介入等)と、公衆衛生政策への応用についての議論が可能となった。

(2) 季節性インフルエンザの翌年流行株がどの時期に出現するかを理論的な解明

季節性インフルエンザの現在の野生株の流行の進行によって、新しい抗原をもつ突然変異型の定着確率が時間的に変化する。これを時間依存のマルコフ過程としてモデル化し、定着確率を求めることにより、毎年どの時期に出現した突然変異株が定着しやすいかを理論的に予測することが可能になり、個体ベースシミュレーションによる検証も進んでいる(Omori and Sasaki 2013)。

(3) 翌年流行するインフルエンザウイルス株のヘマグルチニンアミノ酸配列の予測

インフルエンザウイルスの抗原進化予測については、過去に流行したウイルス変異体の間のアミノ酸配列に基づく距離情報が、多次元尺度法によって低次元空間上の単純な進化軌道として表現されることが指摘されて以降(Smith et al. 2004)、新たな展開を見せている。

これまでの領域会議では、A 香港型ヘマグルチニン遺伝子のアミノ酸配列 2000 本の距離関係に多次元尺度法を適用することにより(1)1968 年以降の A 香港型のヘマグルチニン配列の進化の軌跡が、2002 年頃に大きく方向を転回する直線状の軌道として埋め込まれること(2)埋め込み次元数については 2 次元まででウイルス系統間の距離情報の 9 割程度を説明できること(3)最初の何年分かの配列データのみを用いて多次元尺度法で埋め込んだ軌道の進行方向の先に、その後出現する配列データの埋め込み点が落ちること(予測可能性)(4)埋め込まれた進化軌道の大きな方向転換が系統樹の主要な枝(クレード)の絶滅に対応することなどを申請者らの研究で明らかになった。これらのインフルエンザウイルス進化の特徴は、配列の系統解析だけでは分からなかったことであり、多次元配列空間上の複雑な進化が、多次元尺度法という分析手段によって抽出されたものであると言えるだろう。

しかしながら、これらの進化の特性(例えば埋め込まれた軌道の直線性や、方向転換など)が、どのような原因で生じたのかについては、シミュレーション(宿主個体の感染履歴と交差免疫状態の時間変化を考慮したウイ

ルスのエスケープ突然変異の蓄積のシミュレーション)から推察する段階にとどまっていた。

本課題では、多次元尺度法で埋め込まれた低次元空間上でのウイルス進化軌道についての理論的な研究を進展させた。具体的には、インフルエンザ亜型の抗原進化の年次変化を (a)特定のウイルス株の流行、(b)宿主の集団免疫獲得によるウイルス抗原タイプに対する適応度地形の変化、(c)免疫エスケープ突然変異体の定着とその流行という3つのプロセスの連鎖として表現するマルコフモデルを構成した。このモデルを用いることにより、進化軌道の直線性や方向転換の原因やその生起条件を理論的に解明するとともに、次年度流行タイプの予測をベイズ更新過程として表現することが可能になった。

ウイルスの新しい亜型が出現した最初の年には、宿主に免疫がないため、新しい高原を持つ突然変異体の定着確率は、野生株からの免疫学的距離だけで決まる。このため、2世代目の抗原タイプは、野生株の抗原から一定の免疫学的距離の離れた等方的なドーナツ状の抗原空間上の領域からランダムに選ばれる。しかし、3年目の流行タイプは、1年目と2年目の流行タイプのどちらからも遠い方が免疫をエスケープして定着する確率が高くなるため、2年目の流行タイプから特定の角度方向に偏った領域で生起確率が高くなる。つまり2年目以降の進化軌道に特定の方向性が生じ、進路予想先の出現確率密度の雲が次年度流行タイプの予測域を限定する。この一定の方向性は3年目以降も維持される傾向が強かった。これが、抗原空間での進化軌道の直線性と進化予測可能性の原因であると示唆された。

図1にこのモデルの挙動の例をあげる。サブタイプが出現した最初の年には宿主に免疫がないため、突然変異体の定着確率は野生株(図1a 原点)から距離だけで決まる。このため、突然変異体の出現密度に交差免疫で決まる定着確率を掛けた、次世代タイプの生起確率密度は、原点を中心とする等方的なドーナツ型となり、ドーナツの生地部分からランダムに次世代流行タイプが決まる(赤い点)。2年目以降は、1年目と2年目の流行タイプのどちらからも遠い抗原タイプの定着確率が高くなる。この定着確率に2年目の流行タイプを中心とする突然変異出現確率密度を掛けたものは、図の左上方向に偏ったものとなる。つまり進化軌道について、特定の方向性が生じる(図1b)。この確率密度が次年度流行タイプの予測域を限定する。図1cは3年目に生起したタイプ(緑の点)及び4年目の予測域を表す。

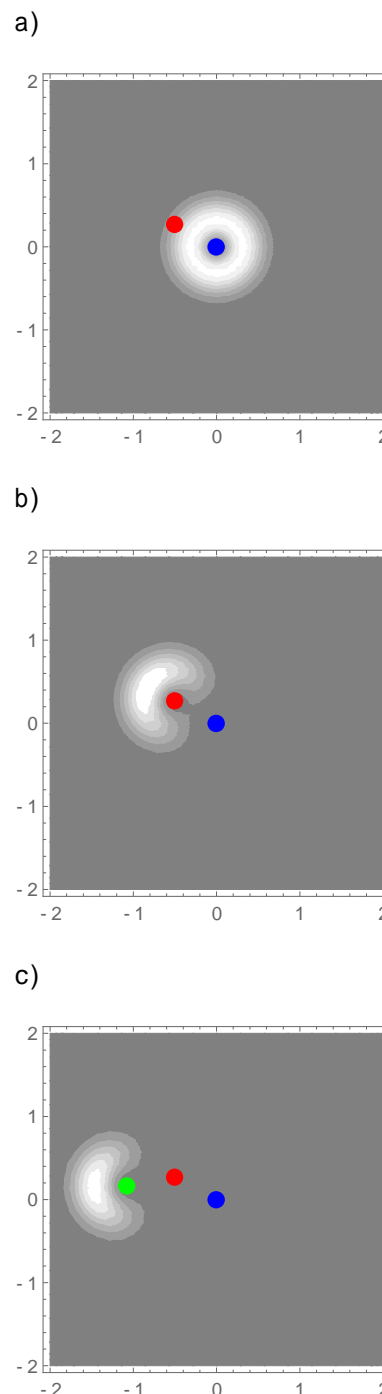


図1 2次元抗原タイプ空間の流行タイプの変遷と次年度流行タイプの生起確率。a) 1年目(青い点)の抗原タイプを既知としたときの2年目流行タイプの生起確率密度(等高線:白いほど確度が高いことを表す)と、この確率密度に従ってランダムに生起された2年目流行タイプ(赤い点)。b) 1~2年目の流行タイプを既知とした時の3年目流行タイプの生起確率密度。c) この確率密度に従ってランダムに生起された3年目流行タイプ(緑の点)と4年目流行タイプの生起確率密度。

以上の研究成果(3)についての意義をまとめる。多次元尺度法も用いて抽出されたインフルエンザウイルス抗原進化の4つの特徴:(1)1968年以降のA香港型のヘマグル

チニン配列の進化の軌跡が、2002年頃に大きく方向を転回する直線状の軌道として埋め込まれること(2)埋め込み次元数については2次元まででウイルス系統間の距離情報の9割程度を説明できること(3)最初の何年分かの配列データのみを用いて多次元尺度法で埋め込んだ軌道の進行方向の先に、その後出現する配列データの埋め込み点が落ちること(予測可能性)(4)埋め込まれた進化軌道の大きな方向転換が系統樹の主要な枝(クレード)の絶滅に対応することは、配列の系統解析だけでは分からなかった特徴であり、多次元配列空間上の複雑な進化が、多次元尺度法という分析手段によって抽出されたものである。これをさらに2次元抗原空間上のマルコフ連鎖モデルとして表現することにより、進化軌道の直進性や予測可能性について理論的な結果を得たことは大きな前進である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

1. Sasaki A, Mizuno AN. Partitioning light spectra: adaptive stratification of phytobenthic communities in Antarctic lakes. *J. Theor. Biol.* 424: 1-10 (2017). doi: 10.1016/j.jtbi.2017.04.022
2. Yashima K, Sasaki A. Spotting epidemic keystones by R0 sensitivity analysis: High-risk stations in the Tokyo metropolitan area, *PLoS ONE* 11: e0162406 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0162406
3. Ito H, Sasaki A. Evolutionary branching under multi-dimensional evolutionary constraints. *J. Theor. Biol.* 407: 409-428 (2016). doi: 10.1016/j.jtbi.2016.07.011
4. Kaito C, Dieckmann U, Sasaki A, Takasu F. Beyond pairs: Definition and interpretation of third-order structure in spatial point patterns. *J. Theor. Biol.* 372: 22-38 (2016). doi: 10.1016/j.jtbi.2015.02.004
5. Yamamichi M, Yoshida T, Sasaki A. Timing and propagule size of invasion determine its success by a time-varying threshold of demographic regime shift. *Ecology*: 95: 2303-2315 (2014). doi:10.1890/13-1527.1
6. Yashima K, Sasaki A. Epidemic process over the commute network in a metropolitan area. *PLoS ONE* 9: e98518 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0098518
7. Mpolya MA, Yashima K, Ohtsuki H, Sasaki A. Epidemic dynamics of a vector-borne disease on a villages-to-city star network with commuters. *J. Theor. Biol.* 343: 120-126 (2014). doi: 10.1016/j.jtbi.2013.11.024
8. Leimar O, Sasaki A, Doebeli M, Dieckmann U. Limiting similarity, species packing, and the shape of competition kernels. *J. Theor. Biol.* 339: 3-13 (2013). doi: 10.1016/j.jtbi.2013.08.005
9. Omori R, Sasaki A. Timing of the emergence of new successful viral strains in seasonal influenza. *J. Theor. Biol.* 329: 32-38 (2013). doi: 10.1016/j.jtbi.2013.03.027
10. Yamamichi M, Sasaki A. Single-gene speciation with pleiotropy: Effects of allele dominance, population size, and delayed inheritance. *Evolution* 67: 2011-2023 (2013). doi: 10.1111/evo.12068

[学会発表](計30件)

1. 佐々木顕. 季節の分割と進化的ドリフト: 季節適応の進化動態. 第64回日本生態学会大会. 早稲田大学早稲田キャンパス. 2017年3月14-18日
2. Saeki K, Sasaki A. Evolution of global and local viral infection in the structured SIS model. The 2016 (26th) annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology, Kyushu University, Fukuoka. September 7-9, 2016
3. Sasaki A. A Bayesian updating model for the antigenic escapes of influenza virus subtypes. The 2016 (26th) annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology, Kyushu University, Fukuoka. September 7-9, 2016
4. Yashima K, Sasaki A. Network centrality measure based on sensitivity analysis of the basic reproductive ratio. The 2016 (26th) annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology, Kyushu University, Fukuoka. September 7-9, 2016 【ポスター賞受賞】
5. Sasaki A. Pattern of speciation in multidimensional niche space. Gordon Research Conference SPECIATION 2015, Four Points Sheraton Harbor Resort, Ventura, California, USA. March 15-20, 2015. 【招待講演】
6. Sasaki A. The coevolution of human antiviral protein APOBEC3G and HIV protein Vif: A theoretical study. Mathematical modeling for emerging

- infectious diseases. 2015 Joint Meeting of The 5th China-Japan-Korea Colloquium on Mathematical Biology and The Japanese Society for Mathematical Biology, August 26 - 29, 2015, Doshisha University, Kyoto, Japan 【招待講演】
7. Sasaki A. Projecting evolutionary trajectory of influenza A virus: Multidimensional scaling and individual based antigenic drift model. ICMMA 2014 'Crowd Dynamics', January 12, 2015, Meiji University, Tokyo 【招待講演】
 8. Sasaki A. Coevolutionary dynamics of human antiviral protein APOBEC3G and its viral antagonist Vif. Symposium "Dynamic interplay between viruses and their hosts", Pacifico Yokohama, Yokohama, November 8-9, 2014【招待講演】
 9. Sasaki A. Theories of arms race on complex genotype-phenotype mappings. JSMB/SMB 2014 Osaka. Minisymposium: "Dynamics of experimental evolution -- arms race and self-organization", Osaka International Convention Center, July 28-August 1, 2014, Osaka 【招待講演】
 10. Sasaki A. The coevolution of human antiviral protein APOBEC3G and HIV protein Vif: A theoretical study. The 11th Conference of European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB 2014), Gothenburg, Sweden, June 15-19, 2014 【招待講演】
 11. Yashima K, Sasaki A. Efficient disease control strategy in metropolitan area using sensitivity analysis of basic reproduction ratio R_0 . Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka International Convention Center, July 28-August 1, 2014, Osaka, Japan.
 12. 八島健太, 佐々木顕. Efficient disease control strategy in metropolitan area using sensitivity analysis of basic reproduction ratio R_0 . 平成 26 年度九州大学 IMI 共同利用研究・研究集会 (I)「感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開」2014 年 10 月 1 日-10 月 3 日, 福岡
 13. Yashima K, Suzuki SU, Sasaki A. Analysis of population dynamics in heterogeneous environment. The 52nd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Sapporo Convention Center, September 25-27, 2014, Sapporo
 14. Saeki K, Sasaki A. Evolution of contact dependent viral infection. Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka International Convention Center, July 28 - August 1, 2014, Osaka
 15. Miura C, Sasaki A. A strain-age-dependent fitness model for viruses under selection by herd immunity. Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka International Convention Center, July 28-August 1, 2014. Osaka
 16. Sasaki A. Projecting evolutionary trajectory of influenza A virus: Multidimensional scaling and individual based antigenic drift model. Tsukuba Global Science Week 2013: International Life Science Workshop Systems Biology, October 2-4, 2013, Tsukuba International Congress Center. 【招待講演】
 17. Sasaki A. Why one can assume neutrality -- Fitness equalization and stabilization. Invited talk of The China-Japan-Korea International Conference of Mathematical Biology, Pusan National University, May 22-25, 2012, Busan Korea 【招待講演】
 18. Yamamichi M, Yoshida T, Sasaki A. Effects of the mutation timing on eco-evolutionary dynamics. 個体群生態学会 2013 年
- 〔図書〕(計 6 件)
1. 加茂将史, 佐々木顕. 病原体と宿主の進化 感染症の生態学(第 22 章, pp286-296). 共立出版・日本生態学会編(2016)
 2. 佐々木顕. ヒトのインフルエンザ. 感染症の生態学. (第 10 章, pp132-156) 共立出版・日本生態学会編 (2016)
 3. 佐々木顕. 伝染病と流行. 岩波講座計算科学 6 計算と社会. 岩波書店 .pp123-169. (2012)
6. 研究組織
- (1)研究代表者
佐々木 顕 (Akira Sasaki)
総合研究大学院大学先導科学研究科・教授
研究者番号: 90211937
 - (2)研究分担者 ()
研究者番号:
 - (3)連携研究者 ()
研究者番号:
 - (4)研究協力者 ()