

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25280080

研究課題名(和文)文字列集合からの逐次データ同化によるインフルエンザウイルスの抗原変異予測

研究課題名(英文)Predicting antigenic changes of influenza viruses using text data assimilation.

研究代表者

伊藤 公人(Kimihito, Ito)

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授

研究者番号：60396314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,800,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザの予防にはワクチン接種が有効であるが、人の免疫圧による選択淘汰を受けてウイルスの遺伝子変異し続けるため、ワクチン株を頻繁に更新しなければならない。そこで、本研究では、ワクチン株を先回りして準備するために、文字列の集合に対する逐次データ同化により、ウイルス遺伝子配列の実データから、近い将来におこるウイルス遺伝子上の変異を予測する手法を研究した。その結果、人の集団免疫と感染およびウイルスの遺伝子変異の過程を表すモデルが構築され、文字列集合からの逐次データ同化により、インフルエンザウイルスの抗原変異を予測する研究基盤を構築した。

研究成果の概要(英文)：Human influenza viruses mutate from time to time, causing annual epidemics worldwide. Given the high mutation rate of the viral gene, influenza vaccine strains need to be updated every two to three years. In order to prepare an effective vaccine strain prior to each influenza season, we investigated text data assimilation methods that allow us to predict the evolution of viral amino acid sequences. As a result, we developed a mathematical model consisting of human herd immunity, the number of infections, and population of circulating viruses. The model provides a mathematical basis of bioinformatics methods to prepare an effective vaccine strain prior to influenza seasons.

研究分野：生命情報科学

キーワード：インフルエンザ 抗原変異予測 データ同化 ワクチン

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザウイルスは人を含む哺乳動物と鳥に感染し、有史以来、人や家禽・家畜に甚大な被害を与えてきた。自然界に保持されている A 型ウイルスが家禽と家畜での流行を経て人に感染し、人で効率的に増殖するとインフルエンザの世界的大流行(パンデミック)を引き起こす。20 世紀においては、三つの亜型の A 型ウイルスが新型インフルエンザウイルスとして出現し、世界中で膨大な数の死者を出した。また、2009 年に、ブタに由来する H1N1 ウイルスが人の集団に侵入し、南北アメリカ大陸から流行が始まり世界的大流行へと発展した。

インフルエンザの予防にはワクチン接種が有効であるが、ワクチン株の選定に困難を極める。インフルエンザウイルスを不活化したワクチンを接種することにより、ウイルス表面にあるヘマグルチニン(HA)分子を認識する血中抗体の産生が誘導され、インフルエンザに感染することなく免疫が獲得される。一方、ウイルスは人の集団内で流行するうちに、年々、変異を蓄積し、HA の抗原領域にアミノ酸置換をもつウイルスが人の集団の免疫により選択される。その結果、流行するウイルスの抗原性が少しずつ変化し、過去の感染やワクチン接種で免疫を獲得していても、インフルエンザに再感染することがある。こうして、毎年、季節性インフルエンザが流行する。季節性インフルエンザは、日本だけで数千名以上を死亡させ、数百名以上に脳症、多臓器不全を起こしており、その対策は重要な課題として残されたままである。

WHO では毎年、流行したインフルエンザウイルスの情報を各国から収集し、前の年に最も流行したウイルス株を次の年のワクチン株として推奨する。しかし、推奨株と実際の流行株を比べると、A 香港型(H3N2)にウイルスにおいては、15 シーズン中 8 シーズンでワクチン株と流行株の抗原性が一致していなかった。ワクチン株は、新しい変異株が流行する数ヶ月前に選定しなければならず、流行するウイルスの抗原性に合ったワクチン株を先回りして予測することが重要となる。

2. 研究の目的

本研究では、人の集団免疫と感染およびウイルスの遺伝子変異の状態空間モデルを構築し、文字列の集合に対する逐次データ同化により、ウイルス遺伝子配列の実データから、近い将来におこるウイルス遺伝子上の変異を予測する手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、文字列の集合に対する逐次データ同化手法を扱う。データ同化は、観測デー

タで物理シミュレーション内の変数を補正する手法である。これまで、気象学・海洋学の分野において、データ同化は、物理シミュレーションとパラメータ推定を組み合わせることにより、比較的少ない観測から多くの物理変数を推定可能であることが実証されている。

インフルエンザウイルスが人の集団内で流行する際、ウイルス遺伝子上には、ランダムな変異が蓄積する。変異の導入はランダムにおこるが、次に流行を起こすウイルスは二つの強い制約を受ける。ウイルスの機能を損なうような致死的な変異をもつウイルスは、感染性をもたないため、人の集団から排除される。また、人の集団は、感染でウイルス抗原に対する免疫を獲得するため、流行中のウイルス株であっても、抗原性に変化を持たないウイルスは、次第に人の集団から排除される。その結果、インフルエンザウイルスの主要抗原であるヘマグルチニン(HA)分子の抗原領域にアミノ酸置換をもつウイルスのみが人の集団免疫で選択され、次の流行を引き起こす。つまり、次に流行するインフルエンザウイルスの変異は、1) 現在流行中の株から比較的少ない数の変異を持つこと、2) その変異がウイルスにとって致死的な変異でないこと、3) 人の集団が現在持つ免疫に認識されないことが必要条件である。次の流行株は、これらを満たすウイルス株の中から確率的に決定される。

本研究では、ウイルス遺伝子配列の実データから、近い将来におこるウイルス遺伝子上の変異を予測するために、上記の人の集団免疫と感染およびウイルスの遺伝子変異過程を考慮し、これを表す状態空間モデルを構築した。

4. 研究成果

本研究では、ワクチン株を先回りして準備するために、文字列の集合に対する逐次データ同化により、ウイルス遺伝子配列の実データから、近い将来におこるウイルス遺伝子上の変異を予測する手法を研究した。その結果、人の集団免疫と感染およびウイルスの遺伝子変異の過程を表すモデルが構築され、文字列集合からの逐次データ同化により、インフルエンザウイルスの抗原変異を予測する研究基盤を構築した。

図 1 に開発した数理モデルを示す。ここで、 l はインフルエンザウイルス HA 分子のアミノ酸配列長、 A はアミノ酸の集合である。

$$\begin{aligned} \frac{dV_{ij}}{dt} &= \beta \left(\left(\prod_{k \in A} (1 - H_{kl}) V_{kl} \right) \left(1 - H_{ij} - \sum_{k \in A} (1 - H_{kj}) V_{kj} \right) \right) V_{ij} \\ \frac{dl}{dt} &= \beta \left(\prod_{k \in A, 1 \leq l \leq L} (1 - H_{kl}) V_{kl} - l - \frac{1}{L} \sum_{k \in A, 1 \leq l \leq L} W_{kl} \right) l - \gamma l - \mu l \\ \frac{dW_{ij}}{dt} &= \gamma V_{ij} l - \kappa W_{ij} - \mu W_{ij} \\ \frac{dH_{ij}}{dt} &= \eta \kappa W_{ij} - \mu H_{ij} \end{aligned}$$

図 1. 本研究で開発した数理モデル

図1において、行列 V は流行株の HA タンパクの i 番目のアミノ酸配列を、 I は、感染者の割合、 W は回復者が免疫を獲得するアミノ酸配列の分布、 H は人の集団免疫が認識する i 番目のアミノ酸配列の分布をそれぞれ表す。本モデルは、集団遺伝学の Coalescent 理論、理論生物学分野の Quasi-species 理論および数理疫学分野の感染症流行モデルを融合し、これらを統的に扱う新規モデルであると解釈できる。

開発した数理モデルに基づき、感染・免疫・変異をシミュレートする計算システムを実装した。図2に、図1に示した数理モデルを用いた計算結果の一例を示す。

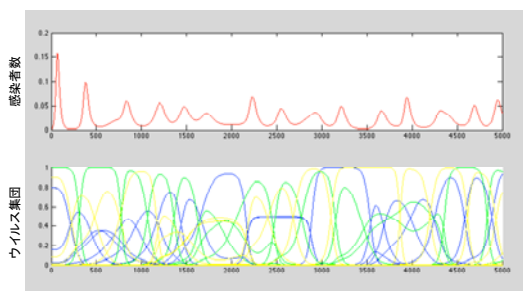


図2. 感染・免疫・変異のシミュレーション結果
インフルエンザウイルスが流行する際、人の集団は、感染でウイルス抗原に対する免疫を獲得する。抗原性に変化を持たないウイルスは、次第に人の集団から排除される。その結果、抗原領域にアミノ酸置換をもつウイルスのみが人の集団免疫で選択され、次の流行を引き起こす様子が再現できている。

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 7 件)

- ① Kim K, Omori R, Ueno K, Iida S, Ito K: Host-Specific and Segment-Specific Evolutionary Dynamics of Avian and Human Influenza A Viruses: A Systematic Review, PLoS One, 査読有 11(1), (2016), e0147021
DOI: 10.1371/journal.pone.0147021
- ② 渡邊真治, 伊藤公人: インフルエンザの流行予測はどこまで可能か?, 感染症, 査読無, 46 巻 1 号, (2016), 13-23
- ③ Ozawa M, Matsuu A, Yonezawa K, Igarashi M, Okuya K, Kawabata T, Ito K, Tsukiyama-Kohara K, Taneno A, Deguchi E.: Efficient isolation of Swine influenza viruses by age-targeted specimen collection, J Clin Microbio, 査読有 53(4), (2015), 1331-8
DOI: 10.1128/JCM.02941-14
- ④ Ishii A, Ueno K, Orba Y, Sasaki M, Moonga L, Hang'ombe BM, Mweene AS, Umamura T, Ito K, Hall WW, Sawa H: A nairovirus isolated from African bats causes

haemorrhagic gastroenteritis and severe hepatic disease in mice, Nat Commun, 査読有, 5, (2014), 5651, DOI: 10.1038/ncomms6651

- ⑤ Ueno K, Ishii A, Ito K: ELM: enhanced lowest common ancestor based method for detecting a pathogenic virus from a large sequence dataset, BMC Bioinform, 査読有, 28(15), (2014), 254
DOI: 10.1186/1471-2105-15-254
- ⑥ 伊藤公人: 計算機科学によるインフルエンザウイルスの抗原変異予測, 化学療法の領域, 査読無, 30 巻 12 号, (2014), 68-74
- ⑦ Muramatsu M, Yoshida R, Miyamoto H, Tomabechi D, Kajihara M, Maruyama J, Kimura T, Manzoor R, Ito K, Takada A: Heterosubtypic antiviral activity of hemagglutinin-specific antibodies induced by intranasal immunization with inactivated influenza viruses in mice., PLoS One, 査読有, 8(8), (2013), e71534
DOI: 10.1371/journal.pone.0071534

[学会発表] (計 12 件)

- ① 伊藤公人: インフルエンザウイルスの抗原変異とその予測可能性, 国立感染症研究所 学友会シンポジウム「ゲノム情報をゲノム以上の視点から見渡す」, (2015 年 12 月 14 日), 国立感染症研究所, 戸山庁舎, 東京(日本)
- ② Kimihito Ito: Combining Population Genetics of Pathogens and Epidemiology of Infectious Diseases, 数学 WEEK, (2015 年 9 月 29 日), あきばホール, 東京, (日本)
- ③ Kimihito Ito: Prediction of amino acid substitutions on the hemagglutinin molecules of H3N2 seasonal influenza viruses using gamma distribution, The ARI conference in The U.S-Japan's Cooperative Medical Sciences Program, (2015 年 1 月 28 日), Academia Sinica, Taipei(Taiwan)
- ④ 伊藤公人: コンピューターは季節性インフルエンザウイルスの抗原変異を予測できるか?, 第15回 IPAB シンポジウム/感染症とコンピュータ創薬, (2014 年 12 月 5 日), NEC 本社, 東京(日本)
- ⑤ Kimihito Ito: Predicting the evolution of influenza A viruses through data assimilation (Keynote Lecture), International Workshop on Information Search, Integration & Personalization (ISIP 2014), (2014 年 10 月 9 日), Help University, Kuala Lumpur(Malaysia)
- ⑥ 伊藤公人: Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation, 平成 26 年度 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 共同利

用研究集会, 感染症数理モデルの実用化と産業および政策での活用-問題解決型の数理モデリング-, (2014年10月2日), JR博多シティ会議場, 福岡(日本)

- ⑦ 伊藤公人: コンピューターでインフルエンザウイルスの変異を予測する, 第157回日本獣医学会学術集会 特別企画「人獣共通感染症の先回り対策策定に向けた情報戦略」, (2014年9月11日), 北海道大学, 札幌(日本)
- ⑧ Kimihito Ito: Data Structure and Parallel Algorithms for Big Data Assimilation in Meteorology, Mathematical Science on Big Data Assimilation in Meteorology, (2014年3月19日), Kyoto University, Kyoto(Japan)
- ⑨ Kimihito Ito: The Pandemic, Introductory, Japanese-German Frontiers of Science, (2013年11月3日), Brighton Hotel, Kyoto(Japan)
- ⑩ Kimihito Ito: Bioinformatics Technologies for Zoonosis Control, The 6th International Public Health Conference (MUPH) Miracle Grand Convention Hotel, (2013年8月16日), Bangkok(Thailand)
- ⑪ 伊藤公人: コンピューターはインフルエンザの流行株を予測できるか?, 人工知能学会第90回基本問題研究会, (2013年7月19日), 稚内日口友好会館, 稚内(日本)
- ⑫ Kimihito Ito: Prediction of Amino Acid Substitutions on the Hemagglutinin Molecules of Antigenic Variants of Influenza A Viruses, International Conference in Medicine and Public Health (ICMPH 2013), (2013年6月23日), Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Bangkok(Thailand)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 公人 (ITO, Kimihito)

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授

研究者番号: 60396314

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

高田 礼人 (TAKADA, Ayato)

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授

研究者番号: 10292062

五十嵐 学 (IGARASHI, Manabu)

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・准教授

研究者番号: 10374240