

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02863

研究課題名(和文) 文字列統計量を用いたベイズ推定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) Prediction of antigenic evolution of influenza viruses through Bayesian estimation using statistics on strings

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,700,000円

研究成果の概要(和文)：感染症流行モデルにQuasi-species理論を導入し、ウイルスの塩基配列、感染者数、人の集団免疫の時間変化を表す数理モデルを提案した。粒子フィルタを用いて提案モデルにH1N1亜型のインフルエンザウイルスの塩基配列と感染者数の観測データをあてはめ、ウイルスの変異と流行規模を予測する手法を開発した。100,000粒子を用いて1カ月ごとにデータ同化を行い、6カ月後のウイルスのヘマグルチニン分子上のアミノ酸置換を予測した。その結果、本手法により、6カ月後のアミノ酸置換を、適合率79%、再現率53%で予測できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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、感染症数理疫学と集団遺伝学を融合し、ウイルスの遺伝子配列の文字列統計量から、感染症流行モデルのパラメータを推定する手法を開発し、その予測精度を明らかにした。本手法は6カ月後のアミノ酸置換を、適合率79%、再現率53%で予測できることが明らかになり、今後のワクチン政策への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：By integrating the quasi species theory with infectious disease modelling, we developed a mathematical model of viral sequences, infection, and herd immunity. Actual observations of viral sequences and the number of reported cases of H1N1 2009 pandemic viruses were integrated into computer simulations, and parameters in the model were estimated by the data assimilation technique called the particle filter. For every 30 days 100,000 simulations were ran and filter distributions of parameters were calculated using amino acid sequences observed in the corresponding periods. Six-month period predictions were made using the estimated parameters. As a result, the developed method predicts the actual amino acid substitutions on the hemagglutinin molecule with a precision ratio of 79% and recall ratio of 53% .

研究分野：計算機科学

キーワード：インフルエンザウイルス 抗原変異 データ同化 粒子フィルタ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。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、最近17シーズン中9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い。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、感染症数理疫学と集団遺伝学を融合し、ウイルスの遺伝子配列の文字列統計量から、感染症流行モデルのパラメータを推定する手法を開発する。インフルエンザの流行予測およびウイルスの変異予測を行い、その予測精度を明らかにする。すなわち、研究期間内に、
 (1) ウイルスの遺伝子変異および感染・免疫を表す数理モデル
 (2) 感染・免疫・変異の大規模並列モンテカルロシミュレーションシステムの実装
 (3) ウイルスの遺伝子配列の文字列統計量から数理モデルのパラメータを推定する手法
 (4) 推定されたパラメータと数理モデルから次に流行する株を予測する手法
 (5) 実際に観測される変異と予測結果の照合による予測精度を明らかにすることを目的とした。

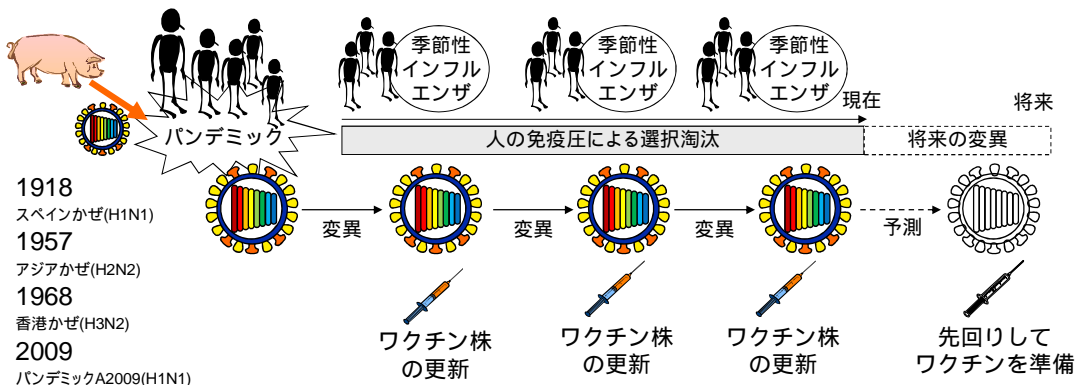


図1 インフルエンザウイルスの変異予測

3. 研究の方法

感染症流行モデルに Quasi-species 理論を導入し、ウイルスの塩基配列、感染者数、人の集団免疫の時間変化を表す数理モデルを新規に提案した。塩基{A, T, G, C}の三つ組み{AAA, AAC, AAG, ..., TTT}をコドンと呼ぶ。ウイルスをL個のコドンからなる塩基配列として表す。V_{ij}で流行中のウイルスにおけるi番目のコドンがjである割合を表す。t(c)でコドンに対応するアミノ酸を表す。また、Iを全人口における感染者の割合とする。さらに、H_{it(j)}でウイルスのi番目のアミノ酸t(j)を認識する免疫をもつ人の割合を表し、Δ_{it(j)}でi番目のアミノ酸がt(j)であることの生物学的コストを表す。η_iで感染者がウイルスのi番目のコドンに対する免疫を獲得する率を表す。また、q_{hj}を単位時間あたりにコドンhがコドンjに変異する率とする。提案モデルは下記の微分方程式で表される。

$$\frac{dV_{ij}}{dt} = \beta f(\cos t) \left(\sum_{c \in C} (\Delta_{it(c)} + H_{it(c)}) V_{ic} - (\Delta_{it(j)} + H_{it(j)}) \right) V_{ij} - \sum_{c \neq j} q_{jc} V_{ij} + \sum_{c \neq j} q_{cj} V_{ic}$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta f(\cos t) \left(\prod_{1 \leq l \leq L} \sum_{c \in C} (1 - \Delta_{lt(c)} - H_{lt(c)}) V_{lc} - I \right) I - \gamma I - \mu I + \rho$$

$$\frac{dH_{ij}}{dt} = \eta_i \gamma \sum_{t(c)=j} V_{ic} I - \mu H_{ij}$$

H1N1 亜型のインフルエンザウイルスの塩基配列と感染者数の観測データを粒子フィルタにより提案モデル上にあてはめ、ウイルスの変異とインフルエンザの流行規模を予測するデータ同化手法を開発した。インフルエンザウイルスの塩基配列を用いたデータ同化においては、そのアミノ酸配列上の位置による組み合わせ爆発が起こり、通常の粒子フィルタでは効率的なデータ同化ができないため、Position-specific importance resampling 法という手法を提案し、粒子フィルタによるデータ同化を効率化した。

4. 研究成果

ウイルスのアミノ酸をあらかじめ 18 カ所選択し、100,000 粒子を用いて 1 カ月ごとにデータ同化を行い、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 カ月後のウイルスのヘマグルチニン分子上のアミノ酸置換を予測した。1 ヶ月後のアミノ酸置換の予測結果の例を図 2 に示す。

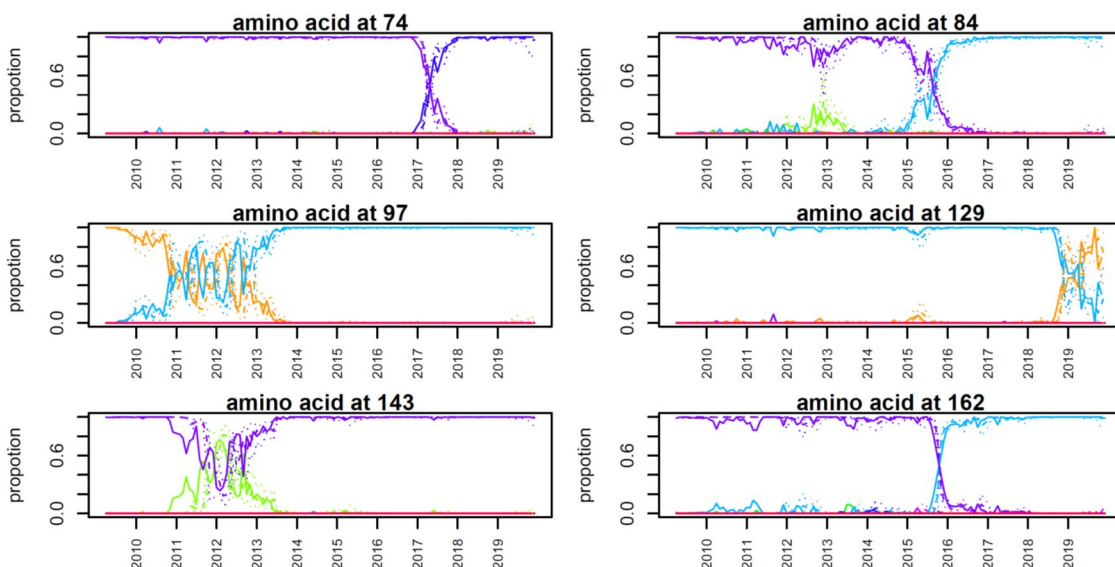


図 2. 1 ヶ月後のアミノ酸置換の予測結果の例

本手法により、6 カ月後および 12 ヶ月後のアミノ酸置換を、適合率 79%、再現率 53%で予測できることを明らかにした(表 1)。

表 1. 6 カ月後および 12 ヶ月後のアミノ酸置換の予測結果

予測期間 (月)	同一性		適合率		再現率	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
6	0.92	0.00	0.79	0.06	0.53	0.04
12	0.83	0.00	0.62	0.09	0.44	0.01

本研究では、ワクチン株を先回りして準備するために、感染症数理疫学と集団遺伝学を融合し、ウイルスの遺伝子配列の文字列統計量から、感染症流行モデルのパラメータを推定する手法を開発した。本手法は高い精度で変異を予測でき、今後のワクチン政策への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Meade Philip, Kuan Guillermina, Strohmeier Shirin, Maier Hannah E., Amanat Fatima, Balmaseda Angel, Ito Kimihito, Kirkpatrick Ericka, Javier Andres, Gresh Lionel, Nachbagauer Raffael, Gordon Aubree, Krammer Florian	4. 巻 11
2. 論文標題 Influenza Virus Infection Induces a Narrow Antibody Response in Children but a Broad Recall Response in Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 pii: e03243-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.03243-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mohamed Wessam, Ito Kimihito, Omori Ryosuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Estimating Transmission Potential of H5N1 Viruses Among Humans in Egypt Using Phylogeny, Genetic Distance and Sampling Time Interval	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 2765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.02765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 渡邊真治, 伊藤公人, 佐藤裕徳	4. 巻 20
2. 論文標題 季節性インフルエンザの流行予測	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 インフルエンザ	6. 最初と最後の頁 205-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim Kiyeon, Omori Ryosuke, Ito Kimihito	4. 巻 21
2. 論文標題 Inferring epidemiological dynamics of infectious diseases using Tajima's D statistic on nucleotide sequences of pathogens	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epidemics	6. 最初と最後の頁 21 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.epidem.2017.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama Masaru, Fujisaki Seiichiro, Shirakura Masayuki, Watanabe Shinji, Odagiri Takato, Ito Kimito, Sato Hironori	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular Dynamics Simulation of the Influenza A(H3N2) Hemagglutinin Trimer Reveals the Structural Basis for Adaptive Evolution of the Recent Epidemic Clade 3C.2a	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3389/fmicb.2017.00584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nachbagauer R, Choi A, Hirsh A, Margine I, Iida S, Barrera A, Ferres M, Albrecht RA, Garcia-Sastre A, Bouvier NM, Ito K, Medina RA, Palese P, Krammer F	4. 巻 18(4)
2. 論文標題 Defining the antibody cross-reactome against the influenza virus surface glycoproteins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Immunol	6. 最初と最後の頁 464-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/ni.3684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Gonzalez G, Sasaki M, Burkitt-Gray L, Kamiya T, Tsuji NM, Sawa H, Ito K	4. 巻 7
2. 論文標題 An optimistic protein assembly from sequence reads salvaged an uncharacterized segment of mouse picobirnavirus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 40447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep40447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Karnbunchob N, Omori R, Tessmer H, Ito K	4. 巻 7
2. 論文標題 Tracking the evolution of polymerase genes of influenza A viruses during interspecies transmission between avian and swine hosts	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front Microbiol	6. 最初と最後の頁 2118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3389/fmicb.2016.02118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nyirenda M, Omori R, Tessmer HL, Arimura H, Ito K	4. 巻 11(11)
2. 論文標題 Estimating the Lineage Dynamics of Human Influenza B Viruses	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0166107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0166107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ito Kimihito, Kim Kiyeon, Omori Ryosuke
2. 発表標題 Inferring epidemiological dynamics of infectious diseases using Tajima's D statistic on nucleotide sequences of pathogens
3. 学会等名 Epidemics6 - International Conference on Infectious Disease Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤公人
2. 発表標題 病原体の集団遺伝学と感染症の数理疫学の融合
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤公人
2. 発表標題 バイオインフォマティクスによるインフルエンザウイルス研究
3. 学会等名 新興・再興感染症制御プロジェクト 新興再興事業・J-GRID合同シンポジウム 『感染症研究連携のフロンティア』
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤公人
2. 発表標題 インフルエンザウイルスの集団遺伝学
3. 学会等名 ゲノム多様性解析ワークショップ
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kimihiro Ito
2. 発表標題 Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation
3. 学会等名 Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kimihiro Ito
2. 発表標題 Prediction using evolutionary statistics of influenza A viruses
3. 学会等名 Modelling Influenza Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----