

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19300041
 研究課題名(和文) インフルエンザウイルスの抗原変異予測のためのパターン発見手法に関する研究
 研究課題名(英文) Predicting Antigenic Changes of Influenza Viruses by Discovering Patterns of Viral Evolution
 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・准教授
 研究者番号：60396314

研究成果の概要(和文)：

インフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)は、人の免疫圧による選択淘汰を受け、抗原性が変化し続ける。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、HA上にアミノ酸置換を持つ様々な株が毎年分離されるため、翌年のワクチン株の選定が困難である。本研究では、大量のHAの遺伝子情報を利用し、抗原変異に伴うアミノ酸置換の規則性(パターン)を探索し、過去の変異に見られた規則性に基づいて将来起こりうるアミノ酸置換の予測手法を開発した。多次元空間上でウイルス変異を視覚化した結果、異なる年代のHA間の相対的な距離に規則性があることが判明した。過去12年に溯って翌年の変異を予測する試験を行った結果、本手法は、翌年の抗原変異株が持つアミノ酸置換を高い精度で予測できることを明らかにした。

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, it is difficult to select an effective vaccine strain prior to each influenza season. In order to elucidate the pattern of viral evolution, we introduce a bioinformatics technology that analyzes a large number of epidemic strains in a multidimensional space. We found that the relative sequence distances among past epidemic strains could be predicted by a mathematical model. Retrospective tests for 12 years showed that the model could predict the direction of viral evolution with high accuracy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	11,600,000	3,480,000	15,080,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・知能情報学

キーワード：知識発見とデータマイニング

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザは、哺乳類と鳥類に見られる人獣共通感染症であり、有史以来、人や家禽・家畜に甚大な被害を与え続けている。インフルエンザウイルスはカモ等の野生水禽類に由来し、様々な亜型のウイルスが北方圏の営巣湖沼に今なお保持されている。これまでに野生水禽類においては、抗原性の異なる HA タンパク質 16 種類(H1~H16) および NA タンパク質 9 種類(N1~N9)が見つかり、これらの組み合わせにより、144 種類の亜型ウイルスが存在すると考えられている。

自然界に保持されているウイルスが家禽・家畜での流行を経て人の集団に侵入し人に馴化すると世界的大流行(パンデミック)を引き起こす。20 世紀においては、3 種類の亜型ウイルスが新型インフルエンザとして出現し、世界中で甚大な数の死者が出た。また、H5N1 亜型ウイルスが家禽の間に流行し、人への散発的な感染を繰り返しており、予断を許さない事態が続いている。

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が変異し続けるため、ワクチンの効果が長続きせず、ワクチン株を頻繁に更新しなければならない。ウイルスが突然変異によって免疫から逃れる変化は抗原変異と呼ばれ、新型インフルエンザの出現時以外でも、季節性のインフルエンザが流行し、高熱、急性肺炎等の重篤な症状を引き起こす原因となっている。このような理由から、将来の抗原変異を予測し、ワクチン株を先回りして準備するための新技術を開発することが最も重要な課題のひとつとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、インフルエンザのワクチンを先回りして準備するために、抗原変異に内在する規則性(パターン)を発見し、将来の変異を予測することを目的とする。ウイルス学・計算機科学の研究者が協働して、過去に流行したインフルエンザウイルスの遺伝子配列を大規模に解析し、ウイルス遺伝子の時間発展を説明するパターンを解析する手法を開発する。将来の抗原変異を実際に予測して、予測の精度および手法の妥当性を評価する。

3. 研究の方法

(1) HA 配列の MDS 解析と予測への応用

A 香港型ウイルス(H3N2)の流行における HA の継時的変化を把握するために、多次元尺度

構成法(MDS)を用いて、過去 42 年間に人から分離されたウイルスの HA アミノ酸配列を解析した。MDS 法とは、対象間の相違度に基づいて対象物を空間上の点に配置する解析手法であり、対象間の相違度を空間上の点の間の距離として視覚化することができる。本法によって、H3N2 亜型ウイルスの HA1 領域のアミノ酸配列 2640 本を解析し、HA の進化を表す三次元地図を構築した。構築した三次元地図に基づき、異なる年代の HA 間の相対的な距離に関する規則性を探索した。また、相対的な距離を利用して翌年のアミノ酸置換を予測する試験を行い、予測の精度を検証した。

(2) 鳥インフルエンザウイルスの N 結合型糖鎖付加ポテンシャルの予測

インフルエンザウイルスの表面糖タンパク質ヘマグルチニン(HA)の抗原変異において、HA に新たな糖鎖が付加されると、その近傍の抗原決定基は覆い隠されるため、ウイルスは効率よく抗体の選択圧力から逃れることができる。このように HA が新たな糖鎖を獲得する変異は、インフルエンザウイルスがヒトの間で流行を続けるために重要な変異であると考えられている。そこで、将来いずれかの HA 亜型の鳥インフルエンザウイルスがヒトの新型インフルエンザウイルスとして出現すると仮定し、全ての HA 亜型の鳥インフルエンザウイルスについて、HA 遺伝子の塩基配列上に潜在する糖鎖付加ポテンシャルを解析した。

(3) パンデミックウイルスの変異予測

研究期間の最終年度である 2009 年に、H1N1 亜型のブタ由来遺伝子を持つウイルスが北アメリカに出現し、世界的大流行(パンデミック)が起こった。

新型 H1N1 インフルエンザウイルスの HA 遺伝子は、1918 年にスペイン風邪のパンデミックを引き起こした H1N1 ウイルスの HA 遺伝子と近縁の祖先から分岐したと考えられている。一般に、ブタインフルエンザウイルスの HA 遺伝子はヒトのウイルスと比較して進化速度が遅いことから、2009 年の H1HA は 1918 年の H1HA と類似した抗原構造を保持している可能性がある。そこで、ホモロジーモデリング法を用いて、2009 年の H1HA の三次元立体構造を予測し、1918 年の H1HA および 2007 年の季節性 H1N1 のそれと比較した。

4. 研究成果

(1) HA 配列の MDS 解析と予測への応用

MDS 解析の結果、H3N2 亜型ウイルスの HA は一定の曲率をもつ曲線上を進化していることが判明した(図 1)。

MDS 空間における曲線上の進化は、同じの

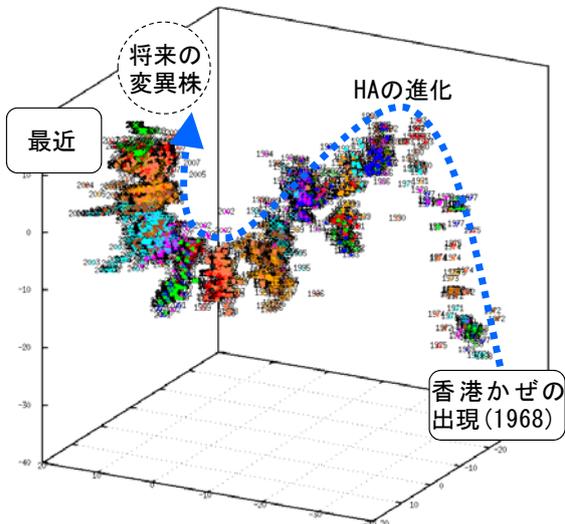


図 1. HA 配列の三次元空間での時間発展

位置のアミノ酸が複数回置換していることを意味する。また、曲率が一定であることから、異なる年代の HA 間の相対的な距離に規則性があることが示唆された。HA アミノ酸配列の各位置における置換頻度がガンマ分布に従うと仮定すると、この相対的な距離をよく回帰できることが判明した。

回帰から得られたガンマ分布のパラメータを利用し、過去 12 年に溯ってそれぞれ翌年のアミノ酸置換を予測する試験を行った。1997 年から 2008 年の各年に対し、HA アミノ酸配列から翌年のアミノ酸置換を予測し、実際に起こったアミノ酸置換と予測結果を比較したところ、本手法は再現率=70%、適合率=45%で翌年のアミノ酸置換を予測することが判明した。この結果、サーベイランスで得られる HA の遺伝子情報から、翌年の抗原変異株が持つアミノ酸置換を比較的高い精度で予測できることが示唆された。

(2) 鳥インフルエンザウイルスの N 結合型糖鎖付加ポテンシャルの予測

H1~H16 の各亜型の鳥インフルエンザウイルスの HA に対し、N 結合型糖鎖付加モチーフ(NXS/T)に変異可能な塩基配列の数を比較する統計解析を行った結果、糖鎖付加モチーフを獲得するポテンシャルは、各亜型ウイルスによって有意に異なることが判明した。糖鎖を獲得しながら人で 40 年間以上流行している H1 や H3 亜型ウイルスは HA の糖鎖付

加のポテンシャルが元々高く、一方、糖鎖を獲得せずに 11 年間で流行を終えた H2 亜型ウイルスのポテンシャルは元々低かった。HA の抗原領域に新たな糖鎖が付加するとウイルスの抗原性が変化するので、鳥のウイルスが変異して人の間で流行した場合、HA 亜型によって糖鎖付加による抗原変異の可能性が大きく異なることが示唆された。人での流行が懸念されている H5 や H9 亜型ウイルスの HA の糖鎖付加ポテンシャルは比較的高く、一方、H7 亜型ウイルスのそれは比較的低いことが明らかとなった(Virology 2008)。

(3) パンデミックウイルスの変異予測

2009 年の H1HA をホモロジーモデリング法により構築し、1918 年のスペインパンデミック(H1N1)ウイルスのそれと比較した(図 2)。その結果、HA の構造は、特に抗原領域 Sa,Sb において、1918 年の H1N1 ウイルスのそれらと酷似していることを明らかにした(PLoS One 2010)。

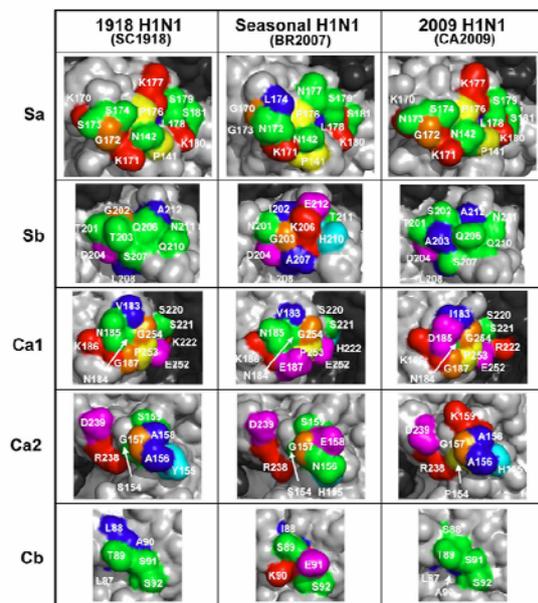


図 2. H1HA の三次元立体構造の比較

1918 年のウイルスは、出現後、Sa,Sb が人の中和抗体の標的となり、この領域にアミノ酸置換を持つウイルスが人の免疫圧により選択されたことから、2009 年のパンデミック(H1N1)ウイルスにおいても、今後、これらの箇所と同様のアミノ酸置換が起こることが予測される。現在、流行中の H1N1 ウイルスのアミノ酸配列を調べた結果、予測された通りのアミノ酸置換を持つ株が、既に分離され始めており、このような変異株が次の流行を引き起こすものと考えられる。したがってこの知見をワクチン株の準備に応用すべく検討している。

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 8 件)

- ① Igarashi, M., Ito, K., Yoshida, R., Tomabechei, D., Kida, H., Takada, A., Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin. PLoS ONE 5(1): e8553, 2010, 査読有
- ② Sata, K., Hirata, K., Ito, K., Kuboyama T., Discovering networks for global propagation of influenza a (H3N2) viruses by clustering. Lect. Notes Comput. Sc. 5712: 490-497, 2009, 査読有
- ③ Ito, K., Zeugmann, T., Zhu, Y., Clustering the normalized compression distance for virus data. In Proceedings of the Sixth Workshop on Learning with Logics and Logics for Learning (LLLL 2009): 56-67, 2009, 査読有
- ④ 伊藤公人, 高田礼人, インフルエンザウイルスの抗原変異予測とワクチン, VIRUS REPORT 2009 Vol.6 No.2, 2009, 査読無
- ⑤ Simulundu, E., Mweene, A. S., Tomabechei, D., Hang'ombe, B.M., Ishii, A., Suzuki, Y., Nakamura, I., Sawa, H., Sugimoto, C., Ito, K., Kida, H., Saiwana, L., Takada, A., Characterization of H3N6 avian influenza virus isolated from a wild white pelican in Zambia. Arch Virol. 154(9):1517-1522, 2009, 査読有
- ⑥ Yoshida, R., Igarashi, M., Ozaki, H., Kishida, N., Tomabechei, D., Kida, H., Ito, K., Takada, A., Cross-protective potential of a novel monoclonal antibody directed against antigenic site B of the hemagglutinin of influenza A viruses. PLoS Pathog. 5(3) e1000350, 2009, 査読有
- ⑦ Igarashi, M., Ito, K., Kida, H., Takada, A., Genetically destined potentials for N-linked glycosylation of influenza virus hemagglutinin. Virology. 376(2):323-329, 2008, 査読有
- ⑧ Minato, S., Ito, K., Symmetric item set mining method using zero-suppressed BDDs and application to biological data. Trans. JSAIL., 22:156-164., 2007, 査読有

[学会発表] (計 14 件)

- ① 久保山 哲二, 伊藤 公人, ハミング距離空間の次元削減によるインフルエンザウイルス遺伝子変異の解析, 人工知能学会第 77 回 人工知能基本問題研究会(2010 年 3 月 18 日, 札幌), pp.91-95
- ② Yanagihashi, F., Ito, K., Arimura, H.: Inference of Geographic Transmission Probability of Influenza Viruses from a Large Phylogenetic Tree. The 20th International Conference on Genome Informatics GIW2009 (14-16, December, 2009, Yokohama, Japan)
- ③ 伊藤公人, 五十嵐学, 村上悌治, 喜田 宏, 高田礼人, インフルエンザウイルスのヘマグルチニンの MDS 解析と変異予測への応用 第 57 回日本ウイルス学会学術集会(2009 年 10 月 26 日, 東京)
- ④ 五十嵐学, 伊藤公人, 吉田玲子, 喜田 宏, 高田礼人, ホモロジーモデリング法による新型 H1N1 インフルエンザウイルスのヘマグルチニンの抗原構造の解析, 第 57 回日本ウイルス学会学術集会(2009 年 10 月 26 日, 東京)
- ⑤ 内田裕子, 真瀬昌司, 竹前喜洋, 廣本靖明, 五十嵐学, 伊藤公人, 高田礼人, 西藤岳彦, 津田知幸, 山口成夫, 愛知県でウズラから分離された H7N6 亜型鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析, 第 57 回日本ウイルス学会学術集会(2009 年 10 月 26 日, 東京)
- ⑥ 柳橋史成, 伊藤公人, 有村博紀, 木の最適ラベリング問題とその進化系統樹への応用, 第 16 回バイオ情報学研究会(2009 年 3 月 6 日, 東京), pp. 29-32
- ⑦ 五十嵐学, 伊藤公人, 喜田宏, 高田礼人, インフルエンザウイルス HA 遺伝子の塩基配列上に潜在する糖鎖付加ポテンシャルの解析, 第 56 回日本ウイルス学会学術集会(2008 年 10 月 26 日, 岡山)
- ⑧ 谷口剛, 伊藤公人, 原口誠, 順序付き部分グループ列分割のためのコントラストセットマイニングアルゴリズム, 第 22 回人工知能学会全国大会(2008 年 6 月 13 日, 旭川)
- ⑨ 伊藤公人, 谷口剛, 村上悌治, 有村博紀, 原口誠, 塩基およびアミノ酸配列における共変異集合を列挙する高速アルゴリズム, 第 12 回バイオ情報学研究会(2008 年 3 月 4 日, 福岡), pp. 79-86
- ⑩ 谷口剛, 原口誠, 伊藤公人, コントラストセットマイニングに基づく順序付きグループ列分割手法, 第 68 回人工知能基本問題研究会(SIG-FPAI-A703)(2008 年 1 月 17 日, 札幌) pp. 21-26

- ⑪ 谷口剛, 原口誠, 伊藤公人, グループ列分割に基づくインフルエンザウイルスのアミノ酸置換における時代的变化の解析, 第11回バイオ情報学研究会(2007年12月21日、東京) pp. 251-258
- ⑫ 谷口剛, 伊藤公人, 五十嵐学, 村上悌治, 原口誠, アイテム集合間の相関変化検出によるインフルエンザウイルス遺伝子データの解析, 第21回人工知能学会全国大会(2007年6月21日、宮崎)
- ⑬ Ito, K. Pattern Mining from a Large Phylogenetic Tree of Influenza Viruses, 2nd International Conference on Perspectives of Intelligent System's Assistance, (27-29 August 2007, Sapporo, Japan)(招待講演)
- ⑭ Igarashi, M., Ito, K., Kida, H., Takada, A., Genetically destined potentials for N-linked glycosylation associated with antigenic changes of influenza virus hemagglutinin, In:Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza IV. (17-23, June 2007, Toronto, Ontario, Canada)

[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]

報道関連情報等

○新聞 (計3件)

- ① 2010年2月15日(月) 徳島新聞他
遊歩道ーインフルエンザ
「流行予測の手段探る」
- ② 2008年7月7日(月) 日経産業新聞
探訪 イノベーション拠点
「ウイルス変異を模擬実験」
- ③ 2008年3月26日(水) 朝日新聞
知に挑むー感染症 大流行へ先回り(3)
「抗原変異の規則性予測」

○テレビ (計1件)

- ① 日時:2009年3月19日(木) 7:45~8:00
放送局: NHK 総合テレビ
番組名: NHK ニュースおはよう北海道

○ラジオ (計1件)

- ① 日時:2009年4月8日(水) 22:00~
放送局: NHK ラジオ第一
番組名: NHK ジャーナル

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・准教授
研究者番号: 60396314

(2)研究分担者

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
湊 真一 (MINATO SHIN-ICHI)
北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授
研究者番号: 10374612