

メタ R_0 理論と個体ベースシミュレーションで紐解く インフルエンザウイルス抗原連続変異と亜型存続

渡部 輝明¹, 佐々木 顕^{2,3}

¹高知大学 医学部附属医学情報センター

²総合研究大学院大学 先端科学研究科

³国際応用システム分析研究所, オーストリア

Teruaki Watabe¹, Akira Sasaki^{2,3}

¹Center of Medical Information Science, Kochi University

²Department of Evolutionary Studies of Biosystems,
SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)

³Evolution and Ecology Program,
International Institute for Applied Systems Analysis, Austria

1. はじめに

A 香港型のインフルエンザウイルスがヒト宿主で流行を始めて既に 50 年以上が経過している。この頑強な流行の持続はインフルエンザウイルスの疫学的特徴の一つである[1]。一方でその抗原進化においては、各季節で多様性が非常に低いものとなっている[2]。抗原進化を駆動する原動力はヒト宿主集団に蓄積された免疫であり、季節毎のウイルス変異を交差免疫が追い込み、そこから逃れるために更なる変異を積み上げると考えられる[3]。しかし、多様性の低い抗原進化では、長期にわたる頑強な流行の持続は難しい[4]。この低次元な抗原空間での抗原進化が頑強に長期間持続するためには、何か他の要因が背景に潜んでいると考えるべきである。

先行研究においてこの長期持続と低い多様性は、宿主個々における複数株の同時感染を抑制することで両立することが示唆されている[5,6]。我々はこの複数株の同時感染抑制をメタ R_0 理論に組み込み、インフルエンザウイルスの長期にわたる感染流行と低次元抗原空間を進む抗原進化が如何にして両立するのか、そのメカニズムを探ることにした。メタ R_0 理論は、同時に流行しているウイルス株の感染人口動態を記述する理論的枠組みである。決定論的 SIR モデルによって各ウイルス株の感染人口動態を記述し、再生方程式によって変異株の出現頻度を決めている。ここではインフルエンザウイルスの抗原進化を解析する他の理論的研究と異なり、交差免疫は考慮しない。交差免疫を考慮せずとも先に触れた長期持続と低い多様性は、根本的なメカニズムにおいてその両立が可能であることが示される。

2. メタ R_0 理論

2.1. 基本骨格

メタ R_0 理論の基本的な骨格を観るべく、同時感染が可能な枠組みをまず示す。各ウイルス株については独立して以下に示す決定論的 SIR モデルによってその感染人口動態が記述される：

$$\begin{aligned}\frac{dS(a)}{da} &= -\beta(1-\mu)S(a)I(a), \\ \frac{dI(a)}{da} &= \beta(1-\mu)S(a)I(a) - \gamma I(a), \\ \frac{dR(a)}{da} &= \gamma I(a).\end{aligned}\tag{1}$$

ここで $S(a)$ 及び $I(a)$, $R(a)$ は、それぞれ感受性人口、感染人口、回復人口を表しており ($N = S + I + R$, ここでは $N = 10^5$), a はその変異株が出現してからの時間を表している。また β は伝染率を, γ は回復率を表している (ここでは $\gamma = (4\text{days})^{-1}$)。メタ R_0 理論で用いるモデルは、通常 $Kermack-McKendrick$ モデルとパラメータ μ を含んでいる点で異なっている。このパラメータ μ は、感染者からの飛沫に含まれる変異ウイルス粒子の割合を表しており、変異ウイルス粒子のほとんどは感染能力を失っている。

感染能力を失っている変異ウイルス粒子の中でも一部 ($p = 1.0 \times 10^{-5}$) は感染能力を維持しており、且つ新たな抗原性を有しているとする。新たに出現した変異ウイルスに対して免疫を有している宿主は存在しないので、感染宿主の発生率は $p\beta\mu I(a)N$ となる。全ての変異ウイルスは新たな抗原性を有していると仮定しているため、この発生率は変異株の発生率にも対応している。そのため、あるウイルス株からの変異株発生数は $p\beta\mu N \int_0^t I(a) da$ と表現され、再生方程式は以下のように得られる：

$$k(t) = k_0(t) + p\beta\mu(1-\lambda)N \int_0^t I(a)k(t-a)da.\tag{2}$$

ここで λ は、発生した変異ウイルス株が感染拡大の初期段階で消滅する確率を表している[7,8]。

ウイルス株集団に世代構造を導入する： $k(t) = \sum_{n=0}^{\infty} k_n(t)$ 。世代構造を反映して再生方程式(2)から次世代行列が得られる：

$$K = \frac{\int_0^{\infty} k_{n+1}(t)dt}{\int_0^{\infty} k_n(t)dt} = p\beta\mu(1-\lambda)N \int_0^{\infty} I(a)da.\tag{3}$$

ウイルス株に関しては一様な集団を想定しているため、次世代行列 K の次元は

1×1となり、一つのウイルス株が変異株を生み出す平均的な能力を表す指標となっている。この指標をメタ R_0 と呼ぶ。このメタ R_0 が1より大きいとき ($K > 1$)、インフルエンザウイルスの亜型は安定してその感染流行を持続させる。

2.2. 同時感染抑制の導入

同時感染を抑制すると感染宿主は、他のいかなる変異株に対しても非感受性の性質を持つことになる。そのため新たに発生する変異ウイルス株に対して感受性を有する宿主の数は N ではなく $N - \psi(t)$ となる。ここで $\psi(t)$ は時刻 t での感染宿主の総数を表している：

$$\psi(t) = \int_0^t I(\tau, t)k(\tau)d\tau. \quad (4)$$

$I(\tau, t)$ は時刻 τ で発生した変異株に感染した宿主数を表している。感染宿主の総数 ($\psi(t)$) が時間に依存して変化するため、感染宿主集団の時間発展は変異ウイルス株毎に異なってくる。再生方程式は以下の様に変更を受ける：

$$k(t) = k_0(t) + p\beta\mu \left(N - \psi(t) - \frac{\gamma}{\beta(1-\mu)} \right) \int_0^t I(\tau, t)k(\tau)d\tau. \quad (5)$$

あらゆる変異ウイルス株に対して感受性を有する宿主集団を $U(t)$ と表すことで同時感染の抑制を内包した SIR モデルは以下の様に得られる：

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= -\beta(1-\mu)U(t) \int_0^t I(\tau, t)k(\tau)d\tau, \\ \frac{dI(\tau, t)}{dt} &= -\gamma I(\tau, t) + \beta(1-\mu)I(\tau, t) \\ &\quad \times \left\{ U(t) + \int_0^t (R(\eta, t) - \mathcal{R}(\eta, t; \tau))k(\eta)d\eta \right\}, \\ \frac{dR(\tau, t)}{dt} &= \gamma I(\tau, t) - \beta(1-\mu) \int_0^t I(\eta, t)(R(\tau, t) - \mathcal{R}(\tau, t; \eta))k(\eta)d\eta. \end{aligned} \quad (6)$$

ここで $\mathcal{R}(\eta, t; \tau)$ は η 株から回復した宿主集団 $R(\eta, t)$ の部分集合であり、 η 株に感染する以前に τ 株に感染した経緯を有する集団である：

$$\begin{aligned} \frac{dJ(\tau, t; \eta)}{dt} &= -\gamma J(\tau, t; \eta) + \beta(1-\mu)I(\tau, t) \\ &\quad \times \left\{ (R(\eta, t) - \mathcal{R}(\eta, t; \tau)) + \int_0^t \mathcal{R}(\kappa, t; \eta) \left(1 - \frac{\mathcal{R}(\kappa, t; \tau)}{R(\kappa, t)} \right) k(\kappa)d\kappa \right\}, \\ \frac{d\mathcal{R}(\tau, t; \eta)}{dt} &= \gamma J(\tau, t; \eta) - \beta(1-\mu) \int_0^t I(\kappa, t)\mathcal{R}(\tau, t; \eta) \left(1 - \frac{\mathcal{R}(\tau, t; \kappa)}{R(\tau, t)} \right) k(\kappa)d\kappa. \end{aligned} \quad (7)$$

ここで特筆すべきは、本来は入れ子状態となる宿主集団の免疫構造を以下の様に比率が一定となることを利用して表現している点である：

$$\left(\begin{array}{c} \text{subset of } \mathcal{R}(\kappa, t; \eta) \text{ that are immune} \\ \text{to strain-}\tau \end{array} \right) = \mathcal{R}(\kappa, t; \eta) \frac{\mathcal{R}(\kappa, t; \tau)}{R(\kappa, t)}. \quad (8)$$

これは交差免疫の影響を考慮していないために可能となっている．このことが成立することは、個体ベースシミュレーションで確認をしている．

3. 結果

式(5)-(7)に従ったシミュレーションによる総感染者数 ($\psi(t)$) の時間変化を、 $\rho = \beta/\gamma = 16.0$, $\mu = 0.7$ の場合で図 1 に示した．侵入株が宿主集団に侵入して 1 年程度経過した頃には総感染者数が一定となることが判る．これは感染者数が増加するに伴い、変異株の発生率が抑えられることによる (式(5))．同時感染を抑制することで、総感染者数と変異株の発生率が一定となることが判明した．このとき単一株の変異株産生能力を表す次世代行列が 1 となる ($K = 1$) ため、発生する変異株の系統がいずれは絶滅してしまい (絶滅確率が 1)，変異株間の抗原距離がその最大値をある範囲に留める結果となる (図 2)．

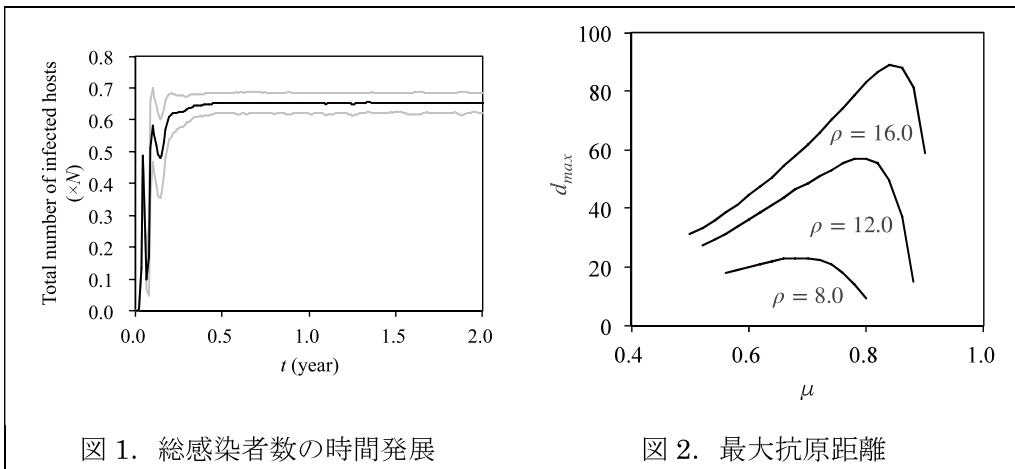


図 1. 総感染者数の時間発展

図 2. 最大抗原距離

図 1 の総感染者数は、1000 セットのシミュレーションの平均を示したものであるが、個々のシミュレーションでは平均値の辺りを頻繁に上下する様を観測できる．図 3 に同時流行株数について、あるシミュレーションでの時間発展を示した ($\rho = 16.0$, $\mu = 0.7$)．1000 セットのシミュレーションの平均値の上下に標準偏差による領域も示しているが、その境を頻繁に超えながら平均値付近を上下に往復している．上の境を超えた際に流行しているウイルス株について、それぞれの変異株発生能力の分布を観てみると、図 4 に示した分布 B (平均 0.77)

が得られた。一方で下の境を超えたものについては分布 A が得られ、その平均は 1.37 であり、領域内にある際の分布 C では平均が 0.99 である。つまり同時に流行している変異株の数が増加すると個々の株の変異株産生能力が下がり、その逆に変異株数が減少すると産生能力が上がる。この負のフィードバック機構によって流行する変異株数はある幅に留まることになり、抗原多様性も一定に抑えられている。抗原多様性が十分に高くなくとも長期に感染流行が持続する背景には、この負のフィードバック機構が存在することが示されたことになる。

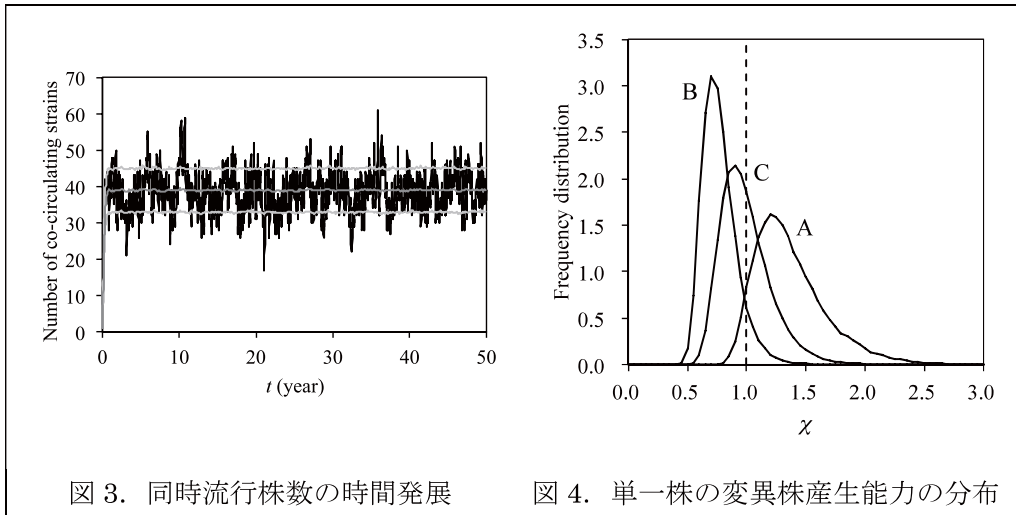


図 3. 同時流行株数の時間発展

図 4. 単一株の変異株産生能力の分布

引用文献

- [1] Bedford, T., et al., 2015. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature* **523**, 217-220.
- [2] Smith, D.J., et al., 2004. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* **305**, 371-376.
- [3] Rambaut, A., et al., 2008. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* **453**, 615-619.
- [4] Bedford, T., et al., 2012. Canalization of the evolutionary trajectory of the human influenza virus. *BMC Biol.* **10**, 38.
- [5] Ferguson, N.M., et al., 2003. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature* **422**, 428-433.
- [6] Andersen, V., Sasaki, A., 2006. Shaping the phylogenetic tree of influenza by cross-immunity. *Theor. Popul. Biol.* **70**, 164-173.
- [7] Williams, T., 1971. An algebraic proof of the threshold theorem for the general stochastic epidemic. *Adv. Appl. Prob.* **3**, 223-223.
- [8] El Maroufy, H., Taib, Z., 2010. On the qualitative behavior of SIR epidemics with generalized infection rate functions. *Appl. Math. Inf. Sci.* **4**, 353-363.