

多様な免疫背景を持つヒト集団における HIV-1 適応進化動態

高田徹¹, 佐藤佳², 岩見慎吾³

九州大学理学部生物学科¹

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター²

九州大学大学院理学研究院生物科学部門³

Toru Takada¹, Kei Sato², Shingo Iwami¹

Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University¹

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo²

1. はじめに

世界中で流行している HIV-1 には多くのサブタイプが存在しており、流行の半数を占めるサブタイプ C (HIV-1C) は主にアフリカを中心に世界中で流行している。その HIV-1C のほとんどは、ウイルスが出芽の際に用いる YP モチーフ (ウイルス Gag タンパク質の C 末端に存在) を欠損していることが明らかとなった。HIV-1C の多くが YP モチーフを欠損している理由の一つとしては、アフリカ人特有の HLA からの免疫逃避による適応の結果、YP モチーフ欠損株がヒト集団内に侵入、定着したということが考えられる。そこで、YP モチーフ特異的な HLA を持つヒトがどのくらい集団内に存在すると YP モチーフ欠損株が侵入、定着できるのかを確認するために、ヒト集団を免疫背景によって区別する疫学モデルを開発し、確率シミュレーションを行った。その結果、YP モチーフが集団内に侵入、定着するために必要となる YP モチーフ特異的な HLA を持つヒトの集団内での頻度が明らかとなった。

2. アフリカにおける YP モチーフ欠損株の蓄積

HIV-1 は感染した細胞から新たなウイルス粒子を放出 (出芽) する際、HIV-1 の Gag タンパク質領域に含まれる PTAP モチーフと YP モチーフを介してそれぞれの別の宿主因子と相互作用を行う。このように、HIV-1 にとって PTAP モチーフと YP モチーフは宿主体内で増殖するために重要なアミノ酸配列である。実際に、主に先進国で感染が拡大しているサブタイプ B ではこれらのモチーフは高度に保存されている。しかし、主にアフリカで流行しているサブタイプ C では PTAP モチーフを 2 つ持つ株と YP モチーフを持たない株が蓄積していることが明らかとなった。本研究では、まず、YP モチーフ欠損株に着目をした。YP モチーフ欠損株が HIV-1 の他のサブタイプでも蓄積しているのかを確認したところ、複数のサブタイプで YP モチーフ欠損株が高度に蓄積していることが確認された (サブタイプ A1, A2, C, H, K)。さらに系統樹を比較したところ、

これらのサブタイプにおける YP モチーフの欠失は独立に複数回起きていることが明らかとなった。これらの解析に加え、YP モチーフが欠失した地域を特定するために、YP モチーフ欠損株が分離された地域で分類したところ、YP モチーフ欠損株は主にアフリカで分離されていることが明らかになった。何故、HIV-1 はアフリカで YP モチーフを欠失するのかを明らかにするために、私たちは、YP モチーフを含む領域が獲得免疫に認識されるエピトープになっているという仮説を立てた。実際にアフリカのヒト集団では、YP モチーフを認識するような HLA (HLA B*5301) が蓄積していることが解析の結果明らかとなった。

3. 疫学モデルの構築

YP モチーフを特異的に認識する HLA を持つヒトの頻度によって YP モチーフ欠損株の宿主集団への侵入条件がどのように規定されているのかを明らかにするために、免疫背景の違いを考慮した以下の疫学モデルを構築した (図 1)。

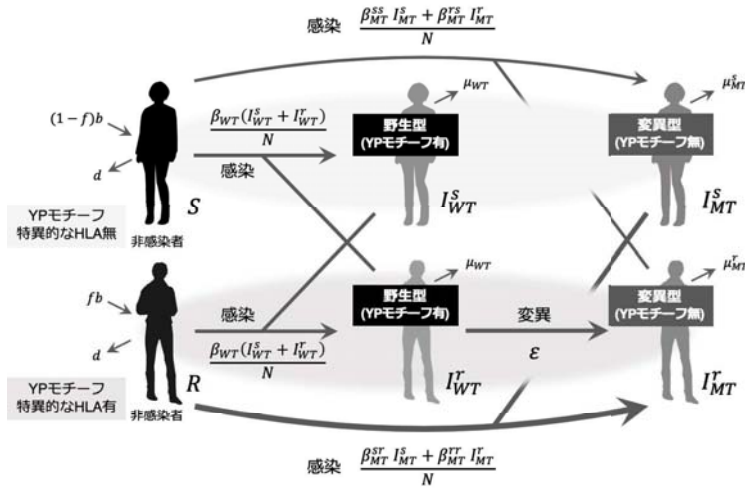


図 1. 免疫背景の違いを考慮した疫学モデル

$$\frac{dS}{dt} = (1-f)b - \frac{S}{N} \{ \beta_{WT}(I_{WT}^S + I_{WT}^R) + \beta_{MT}^{SS} I_{MT}^S + \beta_{MT}^{TS} I_{MT}^R \} - dS \quad (1)$$

$$\frac{dI_{WT}^S}{dt} = \frac{S}{N} \beta_{WT}(I_{WT}^S + I_{WT}^R) - \mu_{WT} I_{WT}^S \quad (2)$$

$$\frac{dI_{MT}^S}{dt} = \frac{S}{N} (\beta_{MT}^{SS} I_{MT}^S + \beta_{MT}^{TS} I_{MT}^R) - \mu_{MT}^S I_{MT}^S \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = fb - \frac{R}{N} \{ \beta_{WT}(I_{WT}^S + I_{WT}^r) + \beta_{MT}^{sr} I_{MT}^S + \beta_{MT}^{rr} I_{MT}^r \} - dR \quad (4)$$

$$\frac{dI_{WT}^r}{dt} = \frac{R}{N} \beta_{WT}(I_{WT}^S + I_{WT}^r) - \mu_{WT} I_{WT}^r - \varepsilon I_{WT}^r \quad (5)$$

$$\frac{dI_{MT}^r}{dt} = \frac{R}{N} (\beta_{MT}^{sr} I_{MT}^S + \beta_{MT}^{rr} I_{MT}^r) - \mu_{MT}^r I_{MT}^r + \varepsilon I_{WT}^r \quad (6)$$

ここで S , I_{WT}^S , I_{MT}^S はそれぞれ、YP モチーフ特異的ではない HLA を持つ感受性人口、野生型感染者人口、YP モチーフ欠損株感染者人口を表しており、 R , I_{WT}^r , I_{MT}^r は YP モチーフ特異的な HLA を持つ感受性人口、野生型感染者人口、YP モチーフ欠損株感染者人口を表している。 b, d, β, μ はそれぞれ、感受性人口の出生率、死亡率、各感染者における感染率、死亡率を表している。ここで重要なのが f と ε であり、 f は YP モチーフ特異的な HLA を持つヒトの集団内での頻度を、 ε は野生株から YP モチーフが出現してくる速度を表している（変異率）。基本的に、YP モチーフ欠損株は YP モチーフ特異的な HLA を持つ宿主から免疫逃避により出現してくるため、(2)(3)では $\varepsilon = 0$ となっている。構築した数理モデルを用いてシミュレーションをするために、各種パラメータを推定する必要がある。中でも β と μ （各感染者における感染率と死亡率）を推定しなければならない。そこで私たちは先行研究により示されている以下の数式を用いた。

$$\beta(V) = \frac{\beta_{MAX} \cdot V^{k_\beta}}{V^{k_\beta} + V_{\beta 50}^{k_\beta}} \quad (7)$$

$$\frac{1}{\mu(V)} = \frac{D_{MAX} \cdot V_{D50}^{k_D}}{V^{k_D} + V_{D50}^{k_D}} \quad (8)$$

β_{MAX} , $V_{\beta 50}$, k_β はそれぞれ感染率の最大値、感染率が半分となるウイルス濃度、ヒル係数を表しており、 D_{MAX} , V_{D50} , k_D はそれぞれ生存期間の最大値、生存期間が半分になるウイルス濃度、ヒル係数を表している。(7)(8)の式とヒト化マウスを用いたウイルス実験により得られたウイルス濃度を用いて、感染率と死亡率のパラメータを推定した。

4. 確率シミュレーションを用いた侵入条件の探索

構築した疫学モデルと推定したパラメータを基に、ギレスピーアルゴリズムを用いた確率シミュレーションを行った（図2）。縦軸と横軸はそれぞれ感染者における YP モチーフ欠損株の頻度、ヒト集団における YP モチーフ特異的な HLA を持つヒトの頻度を表している。このように、ヒトの HLA によって、YP モチーフ欠損株の集団内への侵入が規定されていることが示唆された。

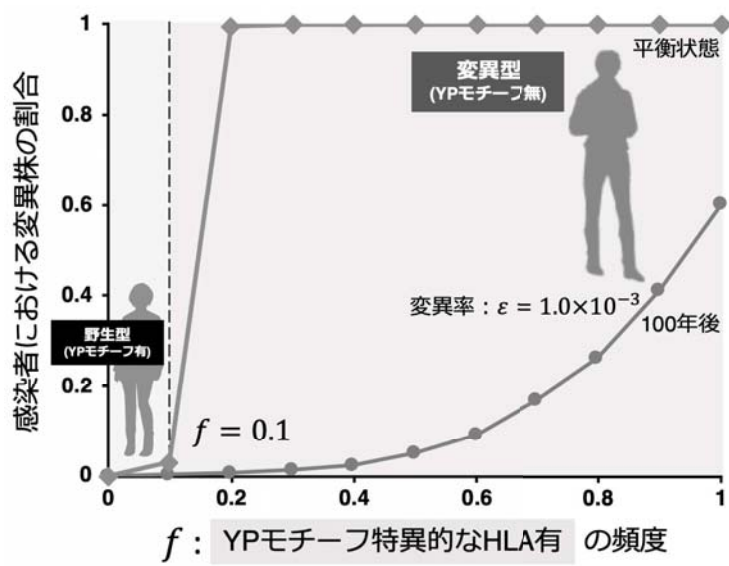


図2. YP モチーフ欠損株の確立的な侵入動態シミュレーション

5. まとめと今後の展望

本研究により、YP モチーフ欠損株が宿主集団へ侵入するためには YP モチーフ特異的な HLA を持つヒトの存在が必要であることが示唆された。実際に、HIV-1 の起源と言われている西アフリカでは YP モチーフ特異的である HLA B*5301 は集団中に 18%存在していることから、概ねシミュレーションの結果は現実世界を説明することができていると考えられる。今後の展望としては、もう一つの出芽モチーフである PTAP モチーフについても宿主集団への侵入解析を行いたいと考えている。

6. 参考文献

1. S. Iwami †, K. Sato †, S. Morita, H. Inaba, T. Kobayashi, JS. Takeuchi, Y. Kimura, N. Misawa, F. Ren, Y. Iwasa, K. Aihara, and Y. Koyanagi. Pandemic HIV-1 Vpu overcomes intrinsic herd immunity mediated by tetherin, Scientific Reports. 5:12256 (2015). († Equal contribution)
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):45 - 56. doi:10.1016/S1473-3099(10)70186-9