

HIV感染者の病状のカオス尺度による解析

佐藤圭子（国立沼津工業高等専門学校・制御情報工学科）

大矢雅則（東京理科大学・情報科学科）

要旨

ある一定の間隔ごとに採取したHIV感染者の第3可変領域(V3)の差異に注目し、感染後 n 年目に採取された塩基配列が、 $n+1$ 年目に採取された塩基配列に変化したと考えられるとき、その変化に伴うカオス尺度を計算する。カオス尺度とは、状態の変化を起こす変換（力学）のカオス性を測るもので、カオス尺度が大きいことは変化が激しいことを意味している。

その結果、第3可変領域においてカオス尺度は、感染初期からAIDS発症時期を経て死に至るまでの各段階を通して、特徴ある変化を見せることがわかった。さらに、カオス尺度の変化パターンを調べることによって、この尺度が、患者の病気の進行過程を推測するために有用であると同時に、カオス的な力学がゲノムの変異過程において重要な役割を演じていることがわかった。

1. 導入

HIV-1に感染した患者の遺伝子配列を情報論的な立場から捉えることにより、患者の病気の進行過程の特徴付けを行うことができる。私たちはすでに、エントロピー進化率の変化によって患者の病気の進行過程を特徴付けることができることを示した[1][2]。本研究は、ゲノムの変化にカオス的な側面があるとすれば、情報力学の基礎概念である複雑量をもとに導入されたカオス尺度[3]を用いて、HIV-1感染の病状の変化が特徴付けられるであろうという考えのもとに始められている。

2. 解析方法

2.1 患者のデータ

解析に用いた患者は10名で、そのデータは、International Nucleotide Sequence Database (DDBJ/EMBL/GenBank)より、HIVにおいて特に変異率の高い[3][4]といわれているgp120のV3領域のアミノ酸配列を採取した。いずれの患者もHIV-1に感染後、ある一定の間隔でサンプルが採取され、追跡調査が行われた患者である。なお、患者の特徴はTable 1に要約した。

Table 1 Characteristics of patients we used

patient	samples	Tissue	AIDS-diagnosis	clinical-status
208	5/86,11/86,8/87,8/88,9/89, 11/90,9/91,7/92 (s.c. 12/85)	PBMC	AIDS(6/90) (54 months after s.c.)	death(9/93) (39 months after AIDS diagnosis)
74	10/87,6/88,9/89,10/90 (s.c. 1984)	PBMC	AIDS	death(12/91)
6052	7 months before and 3,13,25, 40 monts after AIDS diagnosis	PBMC	AIDS	death (40 months after AIDS diagnosis)
87	11/87,8/88,9/89,8/90 (s.c. 1984)	PBMC	AIDS	death(9/90)
495	11,23,35,44 and 56 months after primary infection	serum	AIDS (55 months after primary infection)	deterioration
39	8/88,6/89,3/90,11/90 (s.c. 10/87)	PBMC	AIDS(11/90) (37 months after s.c.)	deterioration
82	1984,87,88,89,90 and 91 (s.c. 1984)	plasma	AIDS(1991) (7 years after s.c.)	asymptomatic
1	13,22,33,46 and 59 months after primary infection	serum		asymptomatic
23	7/93,6/94,9/95 (s.c. 7/93)	PBMC		asymptomatic
5	3,9,23,34 and 47 months after s.c.	PBMC		asymptomatic

s.c., seroconversion, PBMC, peripheral blood mononuclear cells

調査期間中に, patient 208, 6052[8], 74, 87[9]は, AIDS発症を経て死に至った患者であり, patient 495[10], 39[11], 82[12]は, AIDSと診断されたが死に至らなかった患者である. なお, patient 1[10], 23[13], 5[14]は, HIV感染後健康状態が続いた患者である.

2.2 カオス尺度

ここで, HIV感染後 n 年目に採取されたアミノ酸配列 $X^{(n)}$ が, $n+1$ 年目に採取されたアミノ酸配列 $X^{(n+1)}$ に変化したと考えられるとき, その変化に伴うエントロピー型のカオス尺度は, 次のように計算できる[5][6].

まず, 2つのアミノ酸配列 $X^{(n)}$, $X^{(n+1)}$ を比較しやすくするため, アライメント[7]という操作を行い, 欠落, 挿入があったと思われる箇所にギャップを入れる. アライメント後のアミノ酸配列 $X^{(n)}$ において, ギャップ及びアミノ酸 ($a_1, \dots, a_{20}$) の生起する確率を $p^{(n)} = \{p_0^{(n)}, p_1^{(n)}, \dots, p_{20}^{(n)}\}$ とすると, 完全事象系 $(X^{(n)}, p^{(n)})$ は

$$(X^{(n)}, p^{(n)}) = \begin{pmatrix} * & a_1 & \cdots & a_{20} \\ p_0^{(n)} & p_1^{(n)} & \cdots & p_{20}^{(n)} \end{pmatrix}$$

で与えられ, この確率分布 $p^{(n)} = \{p_i^{(n)}\}_{i=0}^{20}$ に対するエントロピーは

$$S(p) = -\sum_i p_i \log p_i$$

で定義される。また、 $X^{(n)}$ と $X^{(n+1)}$ の複合完全事象系 $(X^{(n)} \times X^{(n+1)}, r^{(n,n+1)})$ は、アライメント後によって対応づけられる $X^{(n)}$ の元と $X^{(n+1)}$ の元との同時確率分布を $r^{(n,n+1)} = \{r_{ij}^{(n,n+1)}\}_{i=0,j=0}^{20,20}$ とすると、

$$(X^{(n)} \times X^{(n+1)}, r^{(n,n+1)}) = \begin{pmatrix} ** & *a_1 & \cdots & a_{20}a_{20} \\ r_{00}^{(n,n+1)} & r_{01}^{(n,n+1)} & \cdots & r_{2020}^{(n,n+1)} \end{pmatrix}$$

で与えられる。この複合完全事象系 $(X^{(n)} \times X^{(n+1)}, r^{(n,n+1)})$ と完全事象系 $(X^{(n)}, p^{(n)})$, $(X^{(n+1)}, p^{(n+1)})$ により、情報のやりとりの精度を表す相互エントロピーは

$$I(X^{(n)}, X^{(n+1)}) = \sum_{i,j} r_{i,j}^{(n,n+1)} \log \frac{r_{i,j}^{(n,n+1)}}{p_i^{(n)} p_j^{(n+1)}}$$

で定義される。

ここで、 $X^{(n)}$ から $X^{(n+1)}$ 変化したとするならば、その力学は確率分布 $p^{(n)}$ を $p^{(n+1)}$ に移すチャンネルと呼ばれる写像で与えられる。つまり、チャンネル Λ は $\Lambda p^{(n)} = p^{(n+1)}$ をみたす推移確率行列 $\Lambda = (p_{i,j})$, $p_{i,j} \equiv \frac{r_{i,j}^{(n,n+1)}}{p_i^{(n)}}$ で与えられる。このチャンネルという力学の有する

カオス性を調べるためのカオス尺度は、次の2つの複雑量、系の状態 $X^{(n+1)}$ の有する複雑さを表す量 $S(p^{(n+1)})$ と、状態 $X^{(n)}$ とチャンネル Λ によって決定される伝達複雑量 $I(X^{(n)}; \Lambda)$ を用いて計算することができる。つまり、HIV感染後 n 年目に採取されたアミノ酸配列と $n+1$ 年目に採取されたアミノ酸配列のエントロピー型のカオス尺度 $C_\Lambda^{(n)}$ は

$$C_\Lambda^{(n)} = S(p^{(n+1)}) - I(p^{(n)}; \Lambda)$$

で与えられる。

ところが、実際には各患者からそれぞれの調査時に、いくつかのアミノ酸配列が採取されているので、カオス尺度の計算は上のものより少々複雑になる。ここで、患者 X を例にとり説明する。 $X^{(n,l)}$ は、感染後 n 年目に採取された l 番目のV3領域におけるアミノ酸配列を表すとする。ここで、 n 年目に採取された l 番目の配列 $X^{(n,l)}$ の情報が $n+1$ 年目に採取された m 番目の配列 $X^{(n+1,m)}$ の情報にチャンネル Λ によって伝達されたと考える。 n 年目に採取された l 番目の配列と $n+1$ 年目に採取された m 番目の配列のカオス尺度は

$$C_\Lambda^{(n)}(l, m) = S(p^{(n+1,m)}) - I(p^{(n,l)}; \Lambda)$$

で与えられる。もし、感染後 n 年目に K_n 個、 $n+1$ 年目に K_{n+1} 個のアミノ酸配列が採取されたのあるならば、患者 X の n 年目と $n+1$ 年目に採取されたV3領域のカオス尺度は総当たりで計算平均をとった次の式で定義される。

$$C_\Lambda^{(n)}(X) \equiv \frac{1}{K_n K_{n+1}} \sum_{l=1}^{K_n} \sum_{m=1}^{K_{n+1}} C_\Lambda^{(n)}(l, m)$$

3. 結果・考察

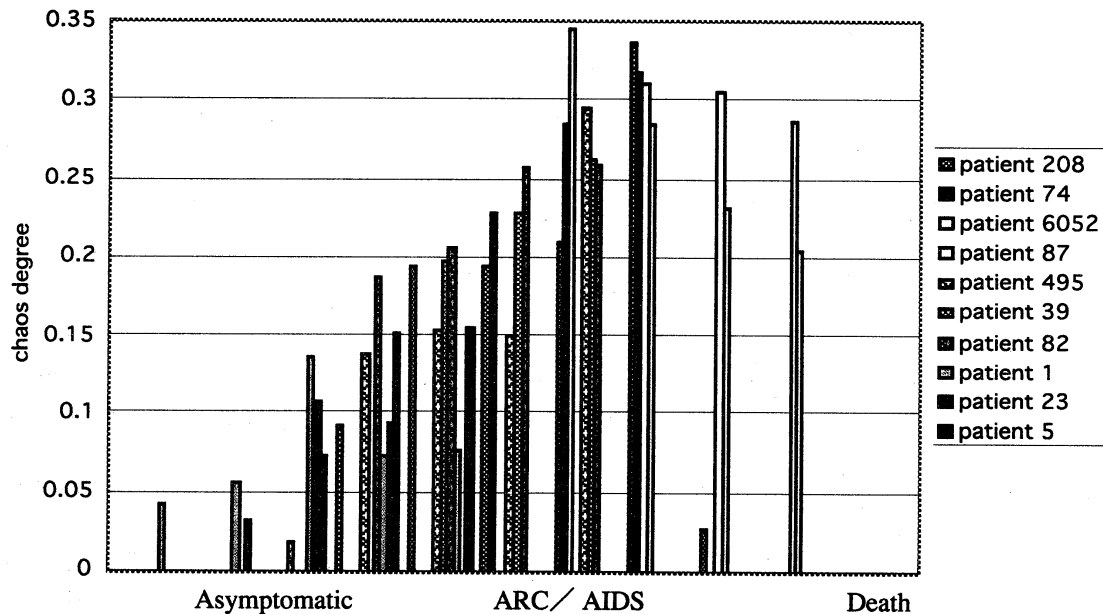


Fig.1 Entropic chaos degree for V3 region of HIV-1 infected patients.

各患者は2～7年間追跡調査が行われ、ほぼ一定の間隔でサンプルが採取された。それぞれの調査時において採取された血液サンプルは、PCRによりHIVのDNAが検出され、クローニングが行われる。そうして採取された10個前後のウイルスクローンの塩基配列(V3)を使用するので、解析に用いたカオス尺度 $C_A^{(n)}$ は、前節の最後に説明したように、患者の n 年目に採取された塩基配列と $n+1$ 年目に採取された塩基配列のすべての組に対して総当たりで計算を行い、その平均をとっている。Fig.1は、各患者のそれぞれの調査時における病気の進行段階とカオス尺度の相関性を調べるため、病状（無症候感染期、AIDS発症、AIDSによる死亡）をもとにグラフにしたものである。

初期感染から感染中期、いわゆる無症候感染期には、カオス尺度は増加する。つまり、V3領域の変異に高いカオス性があることがわかる。また、AIDS関連症候群(ARC)状態に進行し、AIDSと診断される頃、カオス尺度の値はピークとなり、その後、死に至るまでこの値は徐々に減少する。これらの結果より、カオス尺度の変化パターンから患者の病状の進行過程を推測することが可能であると考えられる。このことから、カオス的な力学がゲノムの変異過程においても存在することが推測できる。

参考文献

- [1] K.Sato, S.Miyazaki and M.Ohya: Analysis of HIV by entropy evolution rate, *Amino Acids*, Vol.14, 343-352, 1998.
- [2] H.Hirano, K.Sato, T.Yamaki and M.Ohya: Study of the relation between the variaion of HIV and the condition of the disease by entropy evolution rate, to appear in *Viva Origino*.
- [3] 編集・服部俊夫: エイズ研究最先端, 羊土社, 1993.
- [4] 松橋通生, 大坪栄一, 中江太治, 兵頭昌夫, 真野佳博監訳: ワトソン・組み替えとDNAの分子生物学, 1993.
- [5] M.Ohya; Complexities and their applications to characterization of chaos, *International Jorنال of Theoretical Physics*, 37, No.1, 495-505,1998.
- [6] 大矢雅則, 小坂稔; 情報力学によるカオス現象の考察, 電子情報通信学会論文誌 A Vol.J80-A, No. , 1-7, 1997.
- [7] M.Ohya, S.Miyazaki and K.Ogata: On multiple alignment of genome sequences, *IEICE Trans. Commun.* E75-B, No.6, 453-457, 1992.
- [8] A.B.van't Wout, L.J.Ran, C.L.Kuiken, N.A.Kootstra, S.t.Pals, and H.Schuitemaker: Analysis of Temporal Relationship between Human Immunodeficiency Virus Type 1 Quasispecies in Sequential Blood Samples and Various Organs Obtained at Autopsy, *J. Virol.* 72, 488-496, 1998.
- [9] A.Cleland, H.G.Watson, P.Robertson, C.A.Ludlam and A.J.Leigh Brown: Evolution of Zidovudine Resistance-Associated Genotypes in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 12, 6-18, 1996.
- [10] T.W.Wolfs, G.Zwart, M.Bakker, M.Valk,C.Kuiken, and J.Goudsmit: Naturally Occuring Mutations within HIV-1 V3 Genomic RNA Lead to Antigenetic Variation Dependent on a Single Amino Acid Substitution, *Vir.*185, 195-205, 1991.
- [11] A.van't Wout, H.Blaak, L.J.Ran, M.Brouwer, C.Kuiken and H.Schuitemaker: Evolution of Syncytium-Inducing and Non-Syncytium-Inducing Biological Virus Clones in Relation to Replication Kinetics during the Course of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, *J.Virol.*72, 5099-5107, 1998.
- [12] E.C.Holmes, L.Q.Zhang, P.Simmonds, C.A. Ludlam, and A.J.L.Brown: Convergent and divergent sequence evolution in the surface envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 within a single infected patient, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, Vol. 89, 4835-4839, 1992.
- [13] M.Poss, A.G. Rodrigo, J.J. Gosink, G.H. Learn, D.de V.Panteleeff, H.L. Martin, Jr., J. Bwayo, J.K. Kreiss, and J.Overbaugh: Evolution of Envelope Sequences from the Genital Tract and Peripheral Blood of Women Infected with Clade A Human Immunodeficiency Virus Type 1, *J. Virol.* 72, 8240-8251, 1998.
- [14] S.M.Wolinsky, B.T.M.Korber, A.U.Neumann, M.Daniels, K.J. Kunstman, A.J. Whetsell, M.R. Furtado, Y.Cao, D.D.Ho, J.T.Safrit, R.A. Koup: Adaptive Evolution of Human Immnodeficency Virus-Type 1 During the Natural Course of Infection, *SCIENCE*, Vol.272, 537-542, 1996.