

総 説

A 型インフルエンザウイルスの抗原進化  
～低次元抗原多様性と長期流行持続～

渡部 輝明

Antigenic Drift of Influenza A Virus  
～Low-Dimensional Antigenic Evolution and Persistent Circulation～

Teruaki WATABE

*Medical and Pharmaceutical Information Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Tohoku Medical and Pharmaceutical University.*

(Received November 20, 2019)

An epidemiologically successful subtypes of persistently circulating viruses such as influenza H3N2 subtype are those that can evade host's herd immunity by continuously changing their antigenicity. During the antigenic drift, the substitutions occurred on the genome are subject to selection. On the proteins that determine the antigenicity of the virus, the selection pressure is distributed, making the virus adapt to the change of host's herd immunity. On the other hand, the herd immunity reflects the change of antigenicity of the virus. To properly analyze the fate of a viral subtype that performs such antigenic drift, we introduced a new measure, meta- $R_0$ , that describes whether a subtype can persist in the face of the herd immunity mounted against each antigenic strain. The meta- $R_0$  is defined as the expected number of the new antigenicity strains produced during the epidemic outbreak of the primary strain that will cause the next epidemic outbreak. This approach enables us to understand two contrasting epidemiological characteristics of the influenza H3N2 subtype: the persistent circulation in the human population and the slim phylogenetic tree for their antigenic evolution. We revealed that by simply restricting the co-infection of viruses to the host, a viral subtype can securely persist by alternating its antigenic properties with keeping a slender phylogenetic tree shape. The coexistence of these two characteristics is protected due to the negative feedback between the within-year viral diversity and the meta- $R_0$ . Here we review epidemiological characteristics of the antigenic evolution of influenza H3N2 subtype.

**Key words** — influenza virus, antigenic evolution, phylodynamics, computer simulation, mathematical model

1. はじめに

ヒトを宿主とするウイルス感染症には、様々なものが存在する。中でも A 型インフルエンザウイルスによって引き起こされる感染症は、身近なものの一つである。<sup>1)</sup> インフルエンザウイルスのウイルス粒子は、宿主細胞を覆う脂質二重膜に由来する膜に覆われており、A 型においては膜表面に発現している 2 種類の糖タンパク質（ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ）によって亜型の分類がなされている。ヘマグルチニンは、ウイルス粒子が宿主細胞へ侵入する際に中心的な役割を果たし、16 の亜型（H1～H16）が確認されている。もう 1 つのノイラミニダーゼは、感染細胞から新たなウイルス粒子が細胞膜表面より出芽する際に重要な

役割を果たし、9 つの亜型（N1～N9）が確認されている。本総説では、A 型インフルエンザウイルスの中でも特に 1968 年以降、長期にわたりヒト宿主集団においてその流行を持続させ続けている香港型（H3N2）に焦点を当てる。

A 型によるいわゆる季節性インフルエンザ感染症においては、一度感染した宿主でも、免疫の有効な持続期間が短いため再び同じ型のウイルスに感染してしまうという厄介な特徴がある。その原因は、ウイルス膜表面に発現している糖タンパク質の変異にある。ウイルスの亜型を決定する 2 種類の糖タンパク質は、ウイルスの抗原性を決定しており、同じ亜型でありながらも季節ごとにその抗原性をわずかに変異させてヒトの免疫機構から巧みに逃れている。<sup>2)</sup> この季節ごとに現れる抗原性のわずかな変異を連続抗原変異（Antigenic drift）と呼び、亜型自体の入れ替わりで起こる不連続抗

原変異 (Antigenic shift) とは区別される。A 香港型は、この連続抗原変異を繰り返すことで、ヒト宿主集団において半世紀以上の流行を持続させている。<sup>3)</sup>

A 香港型における連続抗原変異には、半世紀以上に及ぶ長期流行持続に加えて、各季節における抗原多様性が非常に低いという特徴がある。<sup>4,5)</sup> 抗原性を変異させてヒトの免疫機構から巧みに逃れているとはいえ、抗原空間における変異の方向に“意図”がない限り、抗原多様性が低い場合はヒトの集団免疫によって“取り囲まれ”て、感染流行は途絶えてしまいやすいと考えるのが自然である。この相反する低次元の抗原多様性と感染流行の長期持続の両立が、A 香港型インフルエンザウイルスにおいて特筆すべき疫学的特徴となっている。本総説では、このように興味深い疫学的特徴も含めて、著者のこれまでの研究を軸にして A 香港型インフルエンザウイルスにおける抗原進化の特徴を概説する。

## 2. 膜表面糖タンパク質の抗原性と機能的冗長性

抗原決定領域の遺伝子変異によって、ウイルスは宿主免疫系の攻撃から逃れる。しかし、抗原決定領域が例えば宿主細胞受容体に結合するために重要な領域<sup>6)</sup>と重なっている場合、その領域での変異は受容体との結合における物理化学的な特性を変化させてしまう。そのため、免疫系から逃れる一方で感染能力の低下を招いてしまうのであるが、これはいわゆるトレードオフの関係であり、免疫系の脅威が強い場合には、自身の生存能力を幾分犠牲にすることもあり得ると考えられる (正しくは、感染能力が幾分落ちていても免疫系からの強い選択圧によってそのようなウイルス粒子が選択されると言うべきである)。著者らは、A 香港型インフルエンザウイルスの膜表面タンパク質であるヘマグルチニンの変異の履歴に沿って、この「トレードオフ」が実際に起こったのかどうかを調べた。<sup>7)</sup>

4つの抗体 (Fig. 1)<sup>8,9,10,11)</sup>との結合親和性を、1968年から2003年にわたり分離された253の分離

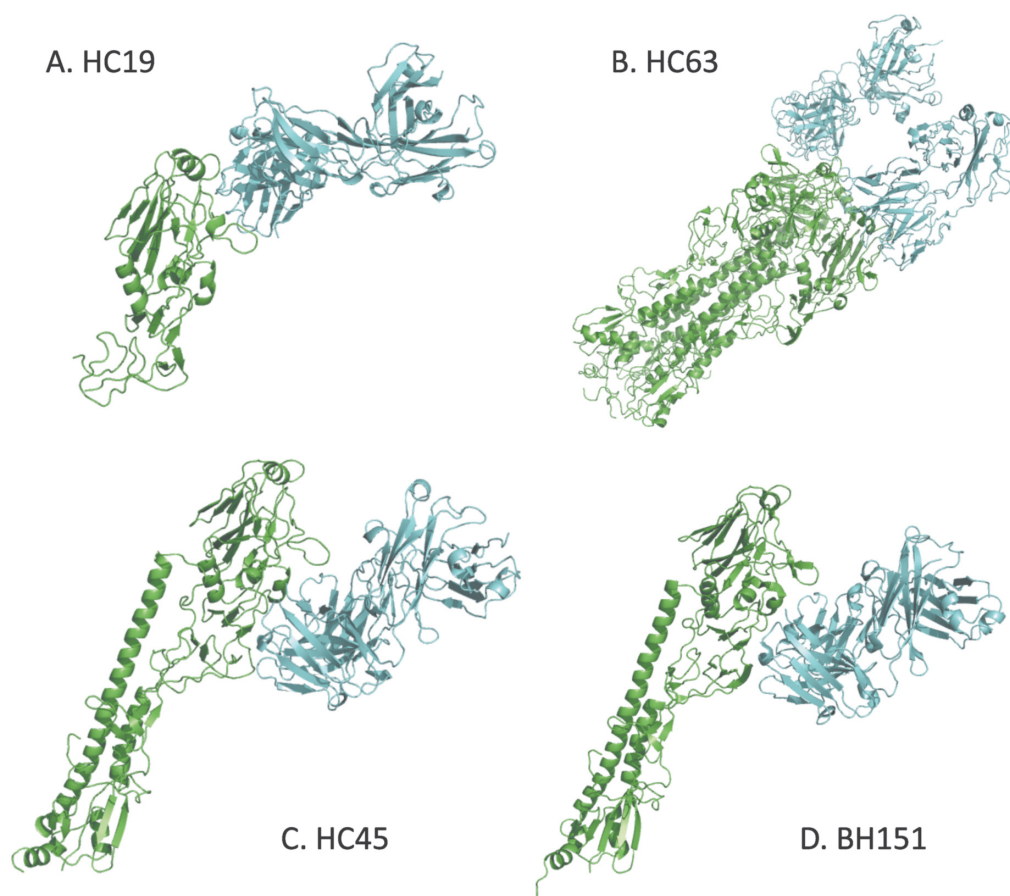


Fig. 1. The complex between influenza A (A/Aichi/68) hemagglutinin (HA) and fragment antigen binding (Fab). (A) HA with Fab HC19, (B) HC63, (C) HC45, and (D) BH151. HA's are in green and Fab's are in cyan. The data of the protein structures are obtained from the Protein Data Bank. The PDB codes are (A) 2VIR, (B) 1KEN, (C) 1QFU, and (D) 1EO8.

株から構成されるヘマグルチニンの変異過程に沿って計算した。4つの内の2つの抗体 (HC19, HC63) の認識部位は、ヘマグルチニンの受容体結合領域に重なっているため、ウイルスにとってこれら2つの抗体の脅威の度合いは高い。ここで注意しなければならないのは、著者らが調べた結合親和性の変化は数十年にわたるものであり、当然その間のウイルスと宿主集団との関係は数個の抗体で記述できるものではないということである。著者らは、ヘマグルチニンの受容体結合領域とそこから離れた領域における変異にどのような質的な違いが見られるのかを調べる目的で上述の4つの抗体を用いることとした。抗体の機能的な冗長性<sup>12,13</sup>から考えて、それらが認識する抗原領域の変異が、特定の抗体との結合親和性として定量化されることで、ヘマグルチニンの抗原変異の履歴を部分的に調べることができると考えられる。

結合親和性を計算するために採用した方法は、Knowledge-Based法と呼ばれる手法である。この手法は、分子動力学による直接的な結合親和性の計算に比べて、その計算コストは格段に低く、多くの分子対についての計算が比較的短期間で実行可能である。まずヘマグルチニン (HA) と抗体 (Fab) の結合親和性を解離定数の対数で定義する：

$$\begin{aligned} [\text{affinity}] &:= -\ln K_d \\ &= \ln \frac{P(\text{seq}_{\text{HA}}, \text{seq}_{\text{Fab}} | \text{str}_{\text{HA} + \text{Fab}})}{P(\text{seq}_{\text{HA}} | \text{str}_{\text{HA}}) P(\text{seq}_{\text{Fab}} | \text{str}_{\text{Fab}})}. \end{aligned}$$

ここで  $P(\text{seq} | \text{str})$  は、著者らが開発した配列-構造適合度<sup>14</sup>という指標である。ヘマグルチニンと抗体が結合している状態の尤度を  $P(\text{seq}_{\text{HA}}, \text{seq}_{\text{Fab}} | \text{str}_{\text{HA} + \text{Fab}})$  で表し、媒質中を2つのタンパク質が独立に存在している尤度を  $P(\text{seq}_{\text{HA}} | \text{str}_{\text{HA}})$  と  $P(\text{seq}_{\text{Fab}} | \text{str}_{\text{Fab}})$  の積で表して、それらの比で結合親和性を表現している。配列-構造適合度は、タンパク質構造 (str) が与えられた場合のアミノ酸配列 (seq) の確率分布に対応している：

$$P(\text{seq} | \text{str}) \cong \prod_i P(a_i | E_i) \prod_{i < j} \frac{P(a_i, a_j | E_i, E_j, r_{ij}, n_{ij})}{P(a_i | E_i) P(a_j | E_j)}.$$

アミノ酸配列は  $(a_1, \dots, a_n)$  で表している。タンパク質構造の情報は、単一アミノ酸残基  $a_i$  に対して、

そのC $\alpha$ 原子を中心とした半径1 nmの球体内に存在する他のC $\alpha$ 原子の数  $E_i$  に集約し、アミノ酸残基対  $(a_i, a_j)$  については、各残基における  $E_i$ ,  $E_j$  とC $\alpha$ 原子間の距離  $r_{ij}$ , そして配列上の間隔  $n_{ij}$  に集約している。これらの確率分布をProtein Data Bankに収録されている既知のタンパク質構造情報から算出して解析に適用する。

Fig. 2に示したように、ヘマグルチニンの受容体結合領域から離れた領域における配列変異は、ヘマグルチニンと抗体の結合親和性が徐々に低下していく、いわば自然崩壊的な様相をもたらしていることがわかる。しかし、その一方で受容体結合領域と重なる領域での配列変異では、結合親和性が確実に失われることになっている。さらに特徴的なのは、示した抗体の一つにおいて、一旦失われた結合親和性がやがて回復し、そして再び失われる定期的な振る舞いを示していることである。このことは、受容体結合領域では、免疫系の攻撃をかわすために無理な変異を導入し、その脅威が

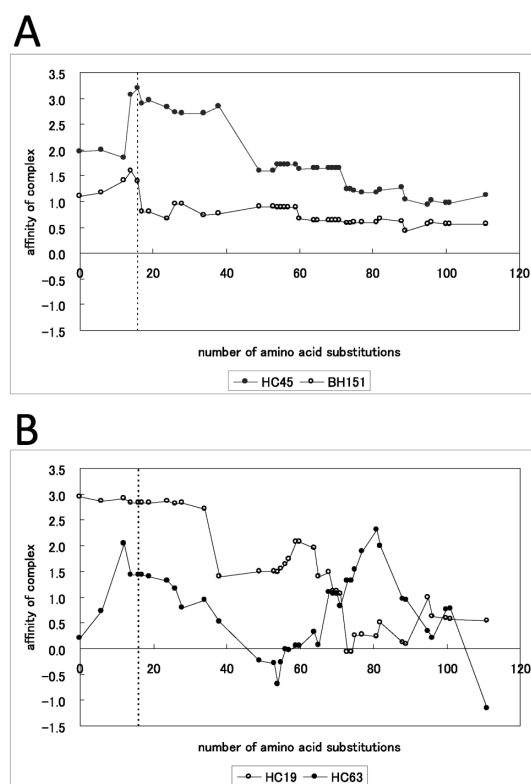


Fig. 2. The change in the affinity of the complexes between HA and Fab along “trunk-branches” on the phylogenetic tree of HA.<sup>7)</sup> The horizontal axis represents the number of amino acid substitutions of the HA sequence. The vertical dashed line indicates the nodes connecting with A/Aichi/68. (A) The line with solid (open) circles is for HC45 (BH151). (B) The line with solid (open) circles is for HC63 (HC19).

去った後に導入した変異を物理化学的に補正するような変異が加わり、再び結合親和性が回復したのだと考えられる。この一連の結合親和性の変化において、アミノ酸配列は常に一方向に変異しており、親和性の回復が変異の逆戻りによるものではないことに注意すべきである。

### 3. 宿主免疫系による選択圧の空間分布

タンパク質は、それを有する生物種が新たな環境に適応するために、アミノ酸配列を変異させて機能を獲得、もしくは変化させることがある。そのため、タンパク質をコードする遺伝子上の変異は、常に環境の選択圧にさらされることとなり、タンパク質の適応進化を調べる上では、選択圧の空間分布が有力な情報源となる。この選択圧の強

度は、環境により定義される適応度地形に影響されるため、タンパク質の領域によって異なると考えられる。<sup>15)</sup> 著者らはA 香港型インフルエンザウイルスの膜表面タンパク質であるヘマグルチニンの抗原変異の履歴において、この選択圧の空間分布を調べた。<sup>16)</sup>

タンパク質構造変化にかかる選択圧の分布は、遺伝子変異における同義置換率 ( $d_S$ ) と非同義置換率 ( $d_N$ ) の比 ( $d_N/d_S$  比、または  $\omega$ ) の分布を調べることで知ることができる。<sup>17,18,19)</sup> 著者らは階層ベイズモデルを構築し、タンパク質上の選択圧空間分布の検知を試みた：

$$Z = \int P(A^{(1)}, \dots, A^{(N)} | \omega, X) P(\omega | X) d\omega.$$

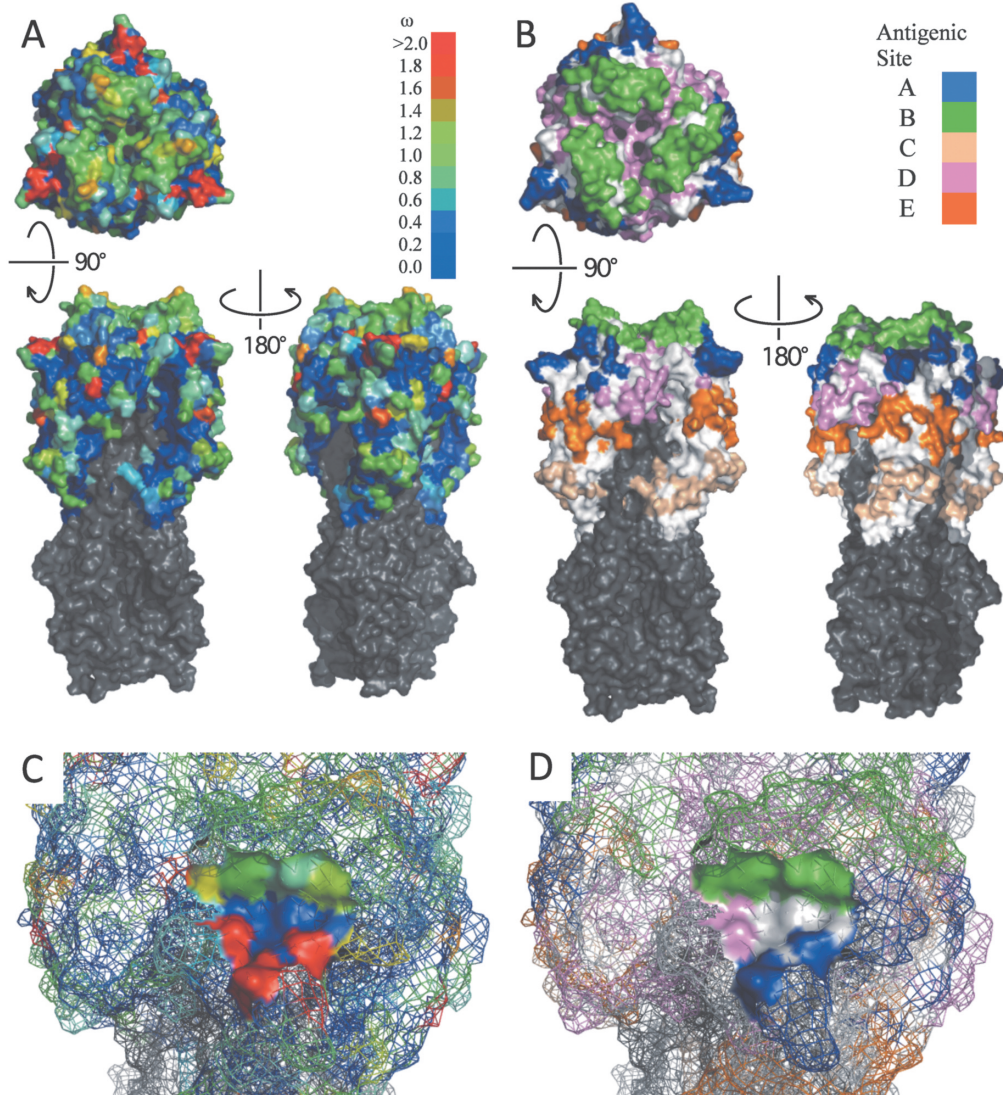


Fig. 3. The spatial distributions of (A, C) the selection pressure and (B, D) the antigenic sites A to E.<sup>16)</sup> (A) The colors indicate the value of the  $d_N/d_S$  ratio, as shown in the legend. (B) Each antigenic site is indicated by the corresponding color suggested in the legend. (C, D) The receptor binding (RB) region is enhanced. The antigenic sites A, B, and D overlap the RB region. In the RB region, the proportion of residues with  $\omega > 1.0$  is 40.0%, higher than in the region overall.

ここで  $\mathbf{A}^{(i)} = (a_1^{(i)}, \dots, a_L^{(i)})$  ( $i=1, \dots, N$ ) は、ヘマグルチニンの抗原変異の履歴を示す 206 本のコドン配列 ( $N=206$ ) であり、各配列は  $a_k^{(i)}$  ( $k=1, \dots, L$ ) で示す 328 コドンで構成されている ( $L=328$ )。  $\mathbf{X}$  はタンパク質の各残基における C $\alpha$  原子の位置座標  $\mathbf{x}_k = (x_k, y_k, z_k)$  で構成されている： $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_L)$ 。 選択圧の強度に対応する各残基での  $d_N/d_S$  比は、 $\omega_k$  で表しており  $\boldsymbol{\omega} = (\omega_1, \dots, \omega_L)$  の形で埋め込まれている。つまり  $\boldsymbol{\omega}$  が選択圧の空間分布に対応している。

コドン配列進化におけるタンパク質構造の影響は、 $d_N/d_S$  比のみを通じて反映されると仮定すると  $\boldsymbol{\omega}$  の尤度は、残基ごとに独立となる：

$$P(\mathbf{A}^{(1)}, \dots, \mathbf{A}^{(N)} | \boldsymbol{\omega}, \mathbf{X}) = \prod_{k=1}^L P(\mathbf{a}_k | \omega_k).$$

ここで  $\mathbf{a}_k = (a_k^{(1)}, \dots, a_k^{(N)})$  である。  $d_N/d_S$  比の事前分布である  $P(\boldsymbol{\omega} | \mathbf{X})$  については、その空間集積性に Potts モデル (Ising モデルを拡張したモデル) を採用し、 $d_N/d_S$  比の期待値を求めることができる：

$$\langle \omega_k \rangle = \frac{1}{Z} \int \omega_k \left\{ \prod_{k=1}^L P(\mathbf{a}_k | \omega_k) \right\} P(\boldsymbol{\omega} | \mathbf{X}) d\boldsymbol{\omega}.$$

Ising モデルは、空間に分布した素子の取りうる状態について、その全ての可能な配置を考慮するために磁性体物理学の分野で発展してきた理論的な枠組みである。<sup>20,21)</sup>

Fig. 3 に示すように  $d_N/d_S$  比の高い領域 (多様化の選択圧) と低い領域 (浄化の選択圧) が、ヘマグルチニン表面に分布している様子が得られた。特に受容体結合領域では、多様化の選択圧と浄化の選択圧が隣り合わせに分布している。宿主細胞受容体との結合において保存性を高く維持する必要がある領域と、宿主免疫系からの攻撃を回避するために多様性を高く維持する必要がある領域が混在している様子が見て取れる。

#### 4. 低次元抗原多様性と長期流行持続

はじめにも触れたように A 香港型インフルエンザウイルスには 2 つの相反する疫学的特徴が存在する：低次元の抗原多様性と感染流行の長期持続である。抗原進化を駆動する原動力はヒト宿主集団の集団免疫であり、季節ごと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さらなる変異を積み上げると考えられる。<sup>22,23,24,25,26)</sup> 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。<sup>27)</sup> 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た。<sup>28,29,30,31)</sup> 著者ら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、A 香港型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いかにして両立するのか、そのメカニズムを探った。メタ  $R_0$  理論とは、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。著者らの方法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、交差免疫は考慮していない。交差免疫を考慮せずとも先に触れた長期の流行持続と低い抗原多様性は、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たのである。<sup>32,33,34)</sup>

メタ  $R_0$  理論の基本的な骨格を見るべく、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：

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

ここで  $S(a)$  および  $I(a)$ ,  $R(a)$  は、それぞれ感受性人口、感染人口、回復人口を表しており ( $N = S + I + R$ )、 $a$  はその変異株が出現してからの時間を表している。また  $\beta$  は伝染率を、 $\gamma$  は回復率を表している。メタ  $R_0$  理論で用いるモデルは、通常の Kermack-McKendrick モデル<sup>35)</sup> とパラメータ  $\mu$  を含んでいる点で異なっている。Kermack-McKendrick モデル (上記の式で  $\mu = 0$  とする) においては、 $\rho = \beta N / \gamma$  が 1 より大きい場合に宿主集団内で感染が拡大する。この  $\rho$  という指標を  $R_0$

(アールノート) と呼び、感染症疫学において重要な指標となる。感染症が宿主集団に侵入した初期において、一人の感染者が何人の新たな感染者を生み出すかをこの  $R_0$  が表している。上記の式において、 $R_0$  は  $\rho(1-\mu)$  で表され、パラメータ  $\mu$  の影響を受けることに注意する必要がある。このパラメータ  $\mu$  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とする。

そのほとんどが感染能力を失っている変異ウイルス粒子の中でも一部 ( $p$ ) は感染能力を維持しており、か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、<sup>36)</sup> 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：

$$k(t) = \delta(t) + p\beta\mu(1-\lambda)N \int_0^t I(a)k(t-a) da.$$

ここで  $k(t)$  は時刻  $t$  における変異株の発生率であり、 $\delta(t)$  はディラックのデルタ関数である： $\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1$  および  $\int_{-\infty}^{\infty} f(x) \delta(x-y) dx = f(y)$ 。また  $\lambda$  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。<sup>37,38)</sup> ウイルス株集団に世代構造 ( $k(t) = \sum_{n=0}^{\infty} k_n(t)$ ) を導入すると、その世代構造を反映して再生方程式から世代間の増殖比が得られる：

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

この指標をメタ  $R_0$  と呼び、上述の  $R_0$  とは区別する。メタ  $R_0$  は、一つのウイルス株が生み出す娘株の数に対応しており、そのためメタ  $R_0$  が 1 より大きいとき ( $K > 1$ )、一つのウイルス株は複数の娘株を産出する能力を有することとなり、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継続させる。

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：

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

$I(\tau, t)$  は時刻  $\tau$  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ごとに異なってくることに注意しなければならない。再生方程式は以下のように変更を受ける：

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

これに伴い SIR モデルは、同時感染の抑制を内包したものと変更を受けることとなるが、その詳細は割愛する。これまで同時感染の抑制を内包した SIR モデルでは、宿主集団の免疫構造を表現するために感染人口と回復人口に際限なく部分集団を導入する必要があるとされてきており、これを解くことは個体ベース法<sup>39)</sup> というシミュレーションによる解法を除いて不可能であると考えられてきた。しかし、著者らは交差免疫を導入していない場合には、この部分集団に一定の構造的な規則性が存在することを見だし、それを反映した SIR モデルの構築に成功した。<sup>32,33,34)</sup>

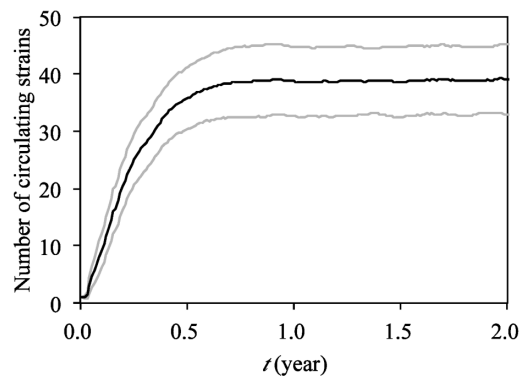


Fig. 4. The time courses of the circulating strains obtained with the parameters  $\rho = 16.0$  and  $\mu = 0.7$  as an example. By setting the time interval  $\delta t = 0.1/\gamma$ , we simulate population dynamics with the stochastic process of mutant emergence. The black line corresponds to the mean of 1000 sets of simulations and the gray lines show the range of the standard deviation.

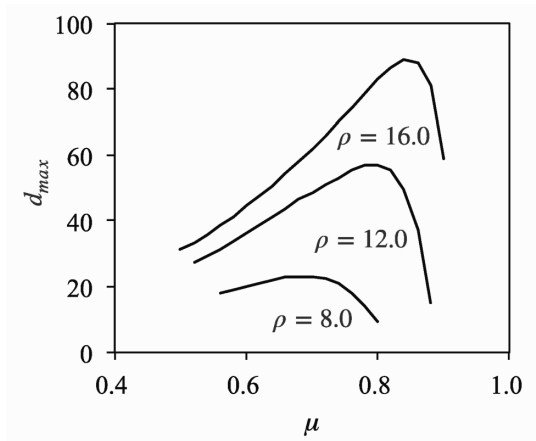


Fig. 5. Parameter dependence of the maximum antigenic distance among the circulating strains.

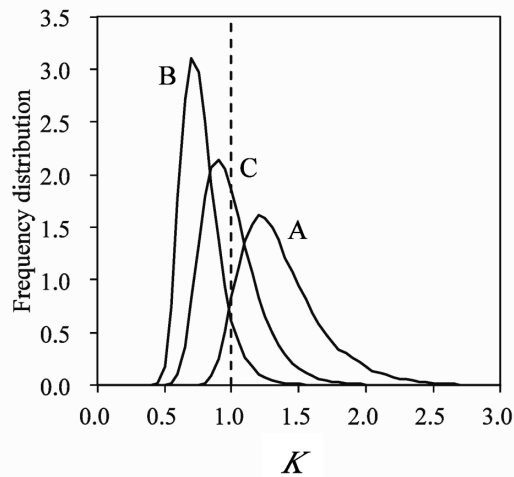


Fig. 7. Frequency distribution of the reproduction ability of a single strain obtained in simulations with  $\rho = 16.0$  and  $\mu = 0.7$ . The labels A, B, and C are described in the main text. The mean values of the three distributions are (A)  $\bar{K} = 1.37$ , (B)  $\bar{K} = 0.77$ , and (C)  $\bar{K} = 0.99$ .

同時流行株数の時間変化を Fig. 4 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同時流行株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  $k(t)$  が抑えられることによる。同時感染を抑制することで、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世代間増殖比が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がある範囲にとどめる結果となる (Fig. 5)。

Fig. 4 の同時流行株数は、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

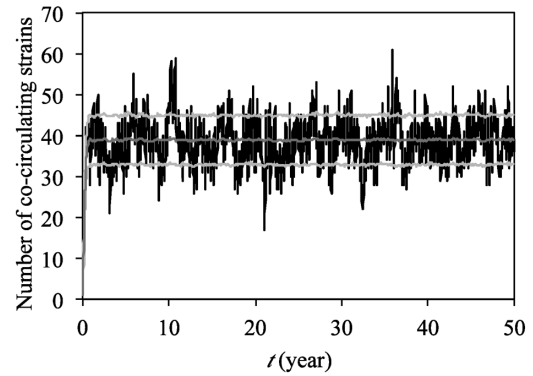


Fig. 6. Time courses of the number of circulating strains during the 50 years of antigenic evolution with the parameters  $\rho = 16.0$  and  $\mu = 0.7$ . The lines obtained by a single simulation are in black. The mean lines and lines of (mean  $\pm$  standard deviation) are in gray.

する様子を観測できる (Fig. 6)。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、それぞれの世代間増殖比 ( $K$ ) の分布を観てみると、Fig. 7 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とどまることになり、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。

## 5. おわりに

インフルエンザウイルスの連続抗原変異は、当然のことながらウイルスの“意思”によるものではなく、確率的に生じた遺伝子上の変異である。そのため、環境による選択 (今の場合、宿主免疫による淘汰) と抗原多様性が均衡することは稀であり、ましてや半世紀にわたり感染流行が持続するには何か力学的なメカニズムが背景に存在すると考えるのが自然である。著者らは、それが抗原多様性の度合いと産生能力の間に働く負のフィードバック機構であることを突き止めた。

ウイルスによる感染症の疫学的ダイナミクスは、ウイルスの抗原多様性と宿主の免疫構造との相互作用により駆動される。ウイルスにとっては宿主免疫構造が環境であり、宿主にとってはウイルスの抗原多様性が環境である。双方にとって互いが環境であり、その環境が時間経過と共に変化するという複雑な様相を呈している。これを一種の“生態系”として捉えることで、ウイルス感染症の疫学的ダイナミクスを数理科学的に研究することが可能となる。

A 香港型インフルエンザウイルスの低次元抗原多様性を伴う連続抗原変異の背景には、抗原多様性度合いと産生能力間の負のフィードバック機構が存在することが明らかとなったことから、抗原変異の“予測”が現実味を帯びてきたといえる。これにより有効性の高いワクチンの選定が可能になると期待でき、いまだ人類の驚異の一つであるインフルエンザウイルスの克服への一歩になると考えている。

**謝辞** 「膜表面糖タンパク質の抗原性と機能的冗長性」と「宿主免疫系による選択圧の空間分布」は、東京大学大学院農学生命科学研究科の岸野洋久教授との共同研究によるものであり、「低次元抗原多様性と長期流行持続」は、総合研究大学院大学先端科学研究科の佐々木顕教授との共同研究によるものである。両氏には、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- Horimoto T., Kawaoka Y., *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 591–600 (2005).
- Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawaoka Y., *Microbiol. Rev.*, **56**, 152–179 (1992).
- Bedford T., Riley S., Barr I.G., Broor S., Chadha M., Cox N.J., Daniels R.S., Gunasekaran C.P., Hurt A.C., Kelso A., Klimov A., Lewis N.S., Li X., McCauley J.W., Odagiri T., Potdar V., Rambaut A., Shu Y., Skepner E., Smith D.J., Suchard M.A., Tashiro M., Wang D., Xu X., Lemey P., Russell C.A., *Nature*, **523**, 217–220 (2015).
- Koelle K., Cobey S., Grenfell B., Pascual M., *Science*, **314**, 1898–1903 (2006).
- Smith D.J., Lapedes A.S., de Jong J.C., Bestebroer T.M., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D.M.E., Fouchier R.A.M., *Science*, **305**, 371–376 (2004).
- Weis W., Brown J.H., Cusack S., Paulson J.C., Skehel J.J., Wiley D.C., *Nature*, **333**, 426–431 (1988).
- Watabe T., Kishino H., de Oliveira Martins L., Kitazoe Y., *Mol. Biol. Evol.*, **24**, 1627–1638 (2007).
- Barbey-Martin C., Gigant B., Bizebard T., Calder L.J., Wharton S.A., Skehel J.J., Knossow M., *Virology*, **294**, 70–74 (2002).
- Bizebard T., Gigant B., Rigolet P., Rasmussen B., Diat O., Bosecke P., Wharton S.A., Skehel J.J., Knossow M., *Nature*, **376**, 92–94 (1995).
- Knossow M., Gaudier M., Douglas A., Barrere B., Bizebard T., Barbey C., Gigant B., Skehel J.J., *Virology*, **302**, 294–298 (2002).
- Fleury D., Daniels R.S., Skehel J.J., Knossow M., Bizebard T., *Proteins*, **40**, 572–578 (2000).
- Dang W., Nikolajczyk B.S., Sen R., *Mol. Cell. Biol.*, **18**, 6870–6878 (1998).
- Fields B.A., Goldbaum F.A., Ysern X., Poljak R.J., Mariuzza R.A., *Nature*, **374**, 739–742 (1995).
- Watabe T., Kishino H., Okuhara Y., Kitazoe Y., 2006. *Genetics*, **172**, 1385–1396 (2006).
- Watabe T., Kishino H., *Mol. Biol. Evol.*, **27**, 1782–1791 (2010).
- Watabe T., Kishino H., *Mol. Biol. Evol.*, **30**, 2714–2722 (2013).
- Kimura M., “The neutral theory of molecular evolution,” Cambridge University Press, Cambridge, 1983.
- Nielsen R., Yang Z., *Genetics*, **148**, 929–936 (1998).
- Yang Z., Nielsen R., Goldman N., Pedersen A.M.K., *Genetics*, **155**, 431–449 (2000).
- Inoue J., Tanaka K., *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.*, **65**, 016125 (2001).
- Schlicht R., Iwasa Y., *J. Theor. Biol.*, **230**, 65–75 (2004).
- Lipatov A.S., Govorkova E.A., Webby R.J., Ozaki H., Peiris M., Guan Y., Poon L., Webster R.G., *J. Virol.*, **78**, 8951–8959 (2004).
- Pybus O.G., Rambaut A., *Nat. Rev. Genet.*, **10**, 200–211 (2009).



- 540–550 (2009).
- 24) Rambaut A., Pybus O.G., Nelson M.I., Viboud C., Taubenberger J.K., Holmes E.C., *Nature*, **453**, 615–619 (2008).
- 25) Russell C.A., Jones T.C., Barr I.G., Cox N.J., Garten R.J., Gregory V., Gust I.D., Hampson A.W., Hay A.J., Hurt A.C., de Jong J.C., Kelso A., Klimov A.I., Kageyama T., Komadina N., Lapedes A.S., Lin Y.P., Mosterin A., Obuchi M., Odagiri T., Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F., Shaw M.W., Skepner E., Stohr K., Tashiro M., Fouchier R.A.M., Smith D.J., *Science*, **320**, 340–346 (2008).
- 26) Grenfell B.T., Pybus O.G., Gog J.R., Wood J.L.N., Daly J.M., Mumford J.A., Holmes E.C., *Science*, **303**, 327–332 (2004).
- 27) Bedford T., Rambaut A., Pascual M., *BMC Biol.*, **10**, 38 (2012).
- 28) Ferguson N.M., Galvani A.P., Bush R.M., *Nature*, **422**, 428–433 (2003).
- 29) Andreasen V., Sasaki A., *Theor. Popul. Biol.*, **70**, 164–173 (2006).
- 30) Omori R., Adams B., Sasaki A., *J. Theor. Biol.*, **262**, 48–57 (2010).
- 31) Omori R., Sasaki A., *J. Theor. Biol.*, **329**, 32–38 (2013).
- 32) 渡部輝明, “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”, 第 15 回生物数学の理論とその応用—次世代の数理科学への展開—, 2018 年 9 月 10 日–14 日, 京都大学数理解析研究所, 京都.
- 33) 渡部輝明, “季節性インフルエンザウイルスの長期にわたる低次元抗原進化を可能とするメカニズム”, 日本進化学会第 21 回大会, 2019 年 8 月 7 日–9 日, 北海道大学, 札幌.
- 34) 渡部輝明, “メタ  $R_0$  理論による節性インフルエンザウイルスの低次元抗原進化メカニズムの解明”, 第 29 回日本数理生物学会大会, 2019 年 9 月 14 日–16 日, 東京工業大学, 東京.
- 35) Kermack W.O., McKendrick A.G., *Proc. Roy. Soc. A*, **115**, 700–721 (1927).
- 36) Sasaki A., *J. Theor. Biol.*, **168**, 291–308 (1994).
- 37) Williams T., *Adv. Appl. Prob.*, **3**, 223–223 (1971).
- 38) El Maroufy H., Taib Z., *Appl. Math. Inf. Sci.*, **4**, 353–363 (2010).
- 39) DeAngelis D.L., Mooij W.M., *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, **36**, 147–168 (2005).

