

A型インフルエンザウイルスのHA塩基配列の解析と 変異予測シミュレーション

龍谷大学大学院 理工学研究科 数理情報学専攻

T14M002 柴田 和也

指導教員 馬 青

概要

インフルエンザウイルスは、インフルエンザを引き起こす人獣共通感染症の病原体であり、過去幾度となくヒトや家畜・家禽に対して深刻な被害をもたらしてきた。数年から数十年ごとに出現する新型インフルエンザウイルスによってパンデミックが発生する。また、ウイルス自身の抗原性を変化させることで、ヒトの免疫系から逃れ、季節性のインフルエンザを流行させるインフルエンザウイルスが存在する。

本研究では、ヒトの間で季節性インフルエンザを引き起こす A/H3N2 ウイルスを対象とし、感染に重要な働きをするヘマグルチニン (HA) を塩基レベルで解析する。そして、多変量解析的アプローチから、1968 年から 2015 年までに採取されたウイルス株の塩基配列を調べることで、インフルエンザウイルスのもつ特徴や変異のパターンを探る。また、得られた HA 塩基配列の変異のパターンから、計算機上でウイルス株の変異をシミュレートし、ウイルス株の分布の予測を試みる。

本研究では、まず、古典的な解析手法の一つである系統樹を用いて、A/H3N2 ウイルスのもつ変異の道筋や遺伝関係を確認した。系統樹による解析の結果、A/H3N2 ウイルスの系統樹は 1 本の長い幹をもち、そこから伸びる複数の枝で構成された特徴的な構造が確認できた。しかしながら、系統樹上での解析手法は限られている。そこで、より一般的な多変量解析手法が適用可能なユークリッド空間上へのウイルス株の配置を目指す。ウイルス株の配列間距離を p 距離で定義し、多次元尺度構成法を用いてウイルス株の低次元空間への配置を行った。多次元尺度構成法によって得られた結果ウイルス株の分布は、系統樹に見られた特徴と類似しており、A/H3N2 ウイルスの特徴的な変異をよく表していた。さらに、Lam らの提案する Binary encoding scheme を用いて、多次元尺度構成法とは異なる視点から、低次元ユークリッド空間上で A/H3N2 ウイルスを表現し、同様の結果を得た。多次元尺度構成法および Binary encoding scheme によるウイルス株の低次元空間上での視覚化は有効な手段であること、そして、低次元空間においても A/H3N2 ウイルスの特徴がよく表現できることがわかった。

変異予測に必要な情報として、塩基の最小置換数およびサイトごとの変異頻度を過去のウイルス株から推定した。さらに、各年の主要株を用いたウイルスの変異モデルとインフルエンザウイルスの変異を模した、変異アルゴリズムを提案した。

提案アルゴリズムにウイルス株から推定したパラメータを適用することで、ウイルス株の変異をシミュレートし、翌年のウイルス株の分布の予測を行った。予測の結果、過去に採取された分離株に近いウイルス株の予測を行うことができた。