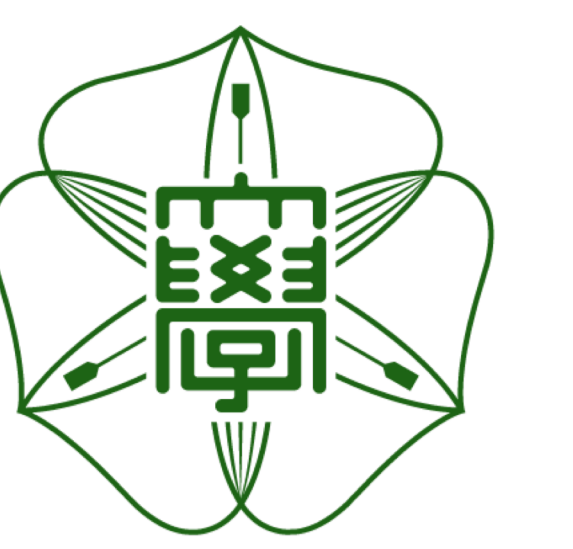


Birth-Death Skylineを用いた病原性鳥インフルエンザ(H5N1)蔓延国における実効再生産数の推定



北海道大学

朝倉 利晃(北海道大学医学部医学科) 西浦 博(北海道大学医学部教授)

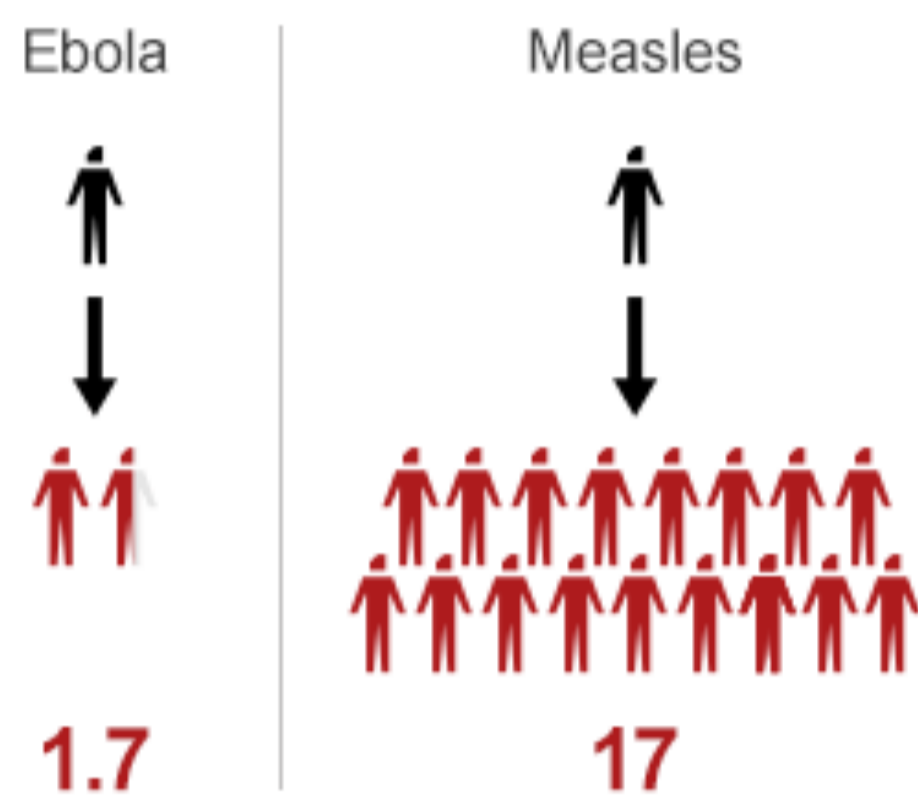
背景 | 1996年に高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)H5N1ウイルスが分離されて以来, HPAI H5N1ウイルスはアジア, アフリカ, ヨーロッパなど世界の広範な地域で流行を認めた. 現在までにHPAI H5N1の流行が持続している国はエジプト, 中国, インドネシア, ベトナム, インド, ブータンの6カ国である. エジプトでは, clade 2.2.1が2006年に現れてから二つのsubclade (2.2.1.1と2.2.1.2)に進化している. エジプトのclade 2.2.1.2は以前から蔓延しており, ワクチン淘汰圧からの回避やヒト受容体への親和性の増大がみられている.

目的 | ウイルスゲノムのデータを活用して, 蔓延国におけるHPAI H5N1の伝播動態を明らかにする.

実効再生産数(R)とは?

ある感染者が全感染期間中に感染させる人数. インフルエンザのRは1.28~1.80を取る. 基本再生産数に関しては, 次の閾値原理が成立する.

- $R > 1$, エピデミックが起こりうる,
- $R = 1$, 蔓延した状態,
- $R < 1$, エピデミックは起こらない.



データ | GenBankとGISAIDからH5N1型のインフルエンザHA分節の遺伝子データを集めた. そのうち, 宿主が野禽のものを解析に用いた.

Country	Genetic clade	Collection date	N. seq.
Egypt	2.2.1	2006.07-2011.32	90
	2.2.1.2	2010.28-2017.29	147
	2.2.1.1	2007.97-2010.16	58
China	2.2.1.1a	2009.13-2011.56	44
	2.3.4.4	2012.05-2018.20	123
Indonesia	2.1.3.2	2006.25-2010.54	53
	2.3.2.1c	2012.78-2016.26	30
Vietnam	2.3.2.1c	2012.54-2015.87	56

モデル | Birth-Death Skyline はランダムな分岐過程を遺伝子系統樹に当てはめたモデルである. ウイルスの動態を表すパラメータを持つ. 出生率(λ_i), 死亡率(μ_i)はそれぞれ分岐点の生成と消失を表す. サンプルング率(ψ_i)はサンプルを回収する率を表す. Birth-Death Skylineはパラメータの値が時間による変動を許したモデルである. これらのパラメータを用いて各時間毎の再生産数を求められる.

$$R_i = \frac{\lambda_i}{\mu_i + \psi_i}$$

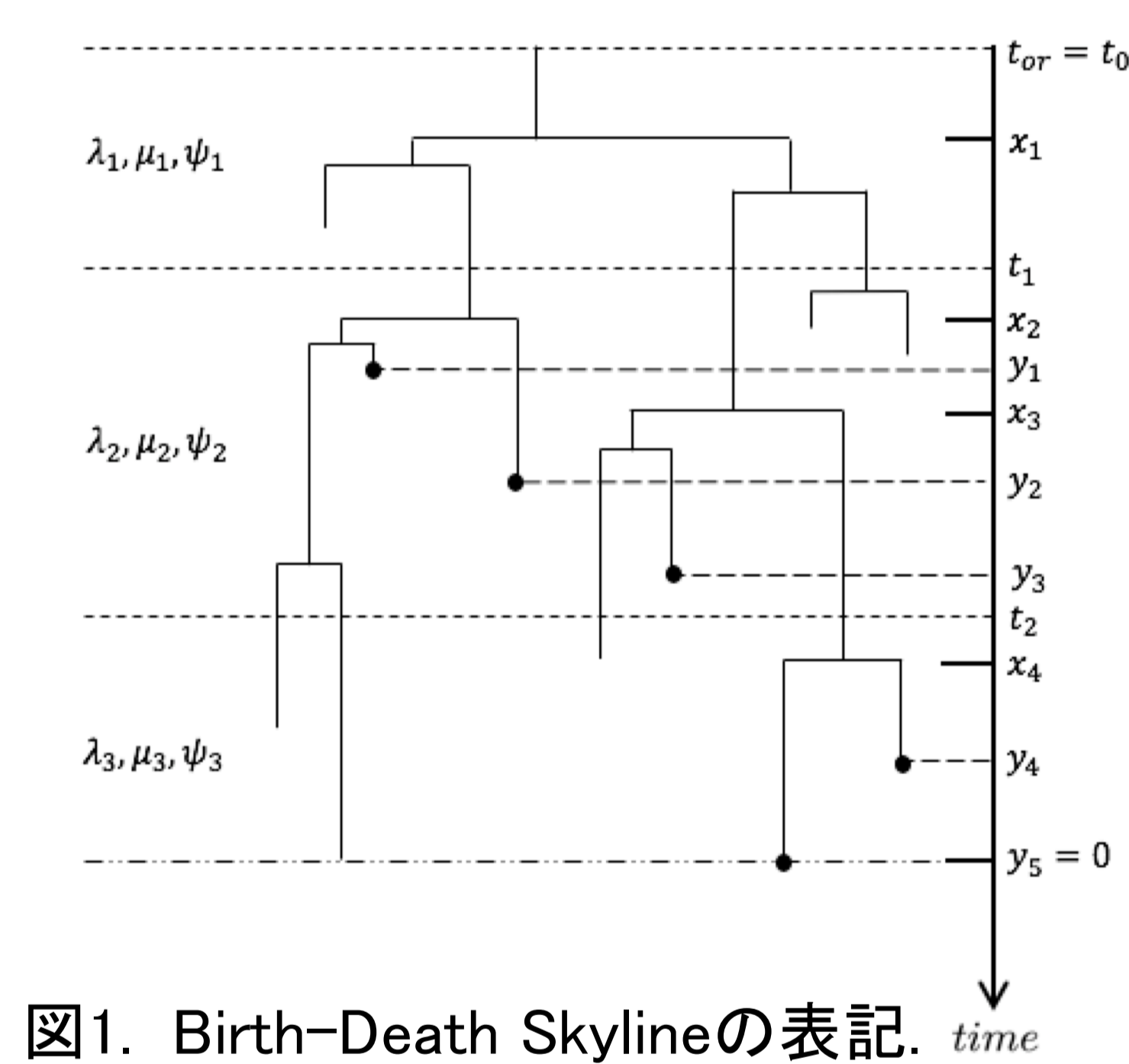


図1. Birth-Death Skylineの表記. t_1, t_2 で率の変化が起きる. 黒丸がサンプルされたことを表す.

推定方法 | ・解析は, 系統樹のcladeごとに以下の手順で実施した.

- ・まず, BEAST*1を用いて遺伝子系統樹(T)を得た.
- ・Birth-Death Skylineの尤度関数, $f(T|\lambda, \mu, \Psi, t_{mrca})$, から λ, μ, Ψ を推定した.
- ・尤度関数はStadler 2010, 2012を参考に導出した.
- ・推定にはMetropolis Hasting algorithmを用いた.
- ・推定精度のために死亡率は全期間を通して一定であると仮定した.
- ・Model Averagingを用いた.

→率の変化のタイミング(t_i)が結果に与える影響が大きいため, 推定区間の幅を1/4, 1/3, 1/2, 1, 2年と変え, さらに, それぞれの区間幅に対し, 区間の位置を区間の幅の半分だけずらしたものとずらさないもので, 計10パターンのモデルを用いた. 各時間ごとに10パターンある再生産数はModel Averagingを用いて一つの値(R_t)にまとめた. R_t は各モデルにおける各時間ごとの再生産数についてAICを元にした荷重平均によって求まる.

$$R_t = \sum_{j=1}^M w_j R_{ij}^j(t), \quad w_j = \frac{\exp(-\frac{1}{2}AIC_j)}{\sum_a^M \exp(-\frac{1}{2}AIC_a)}$$

ここで, $I^j(t) = i$ iff $t_{i-1}^j \leq t < t_i^j$

*1 Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Trees

結果1 | HPAI H5N1ウイルス蔓延国における再生産数

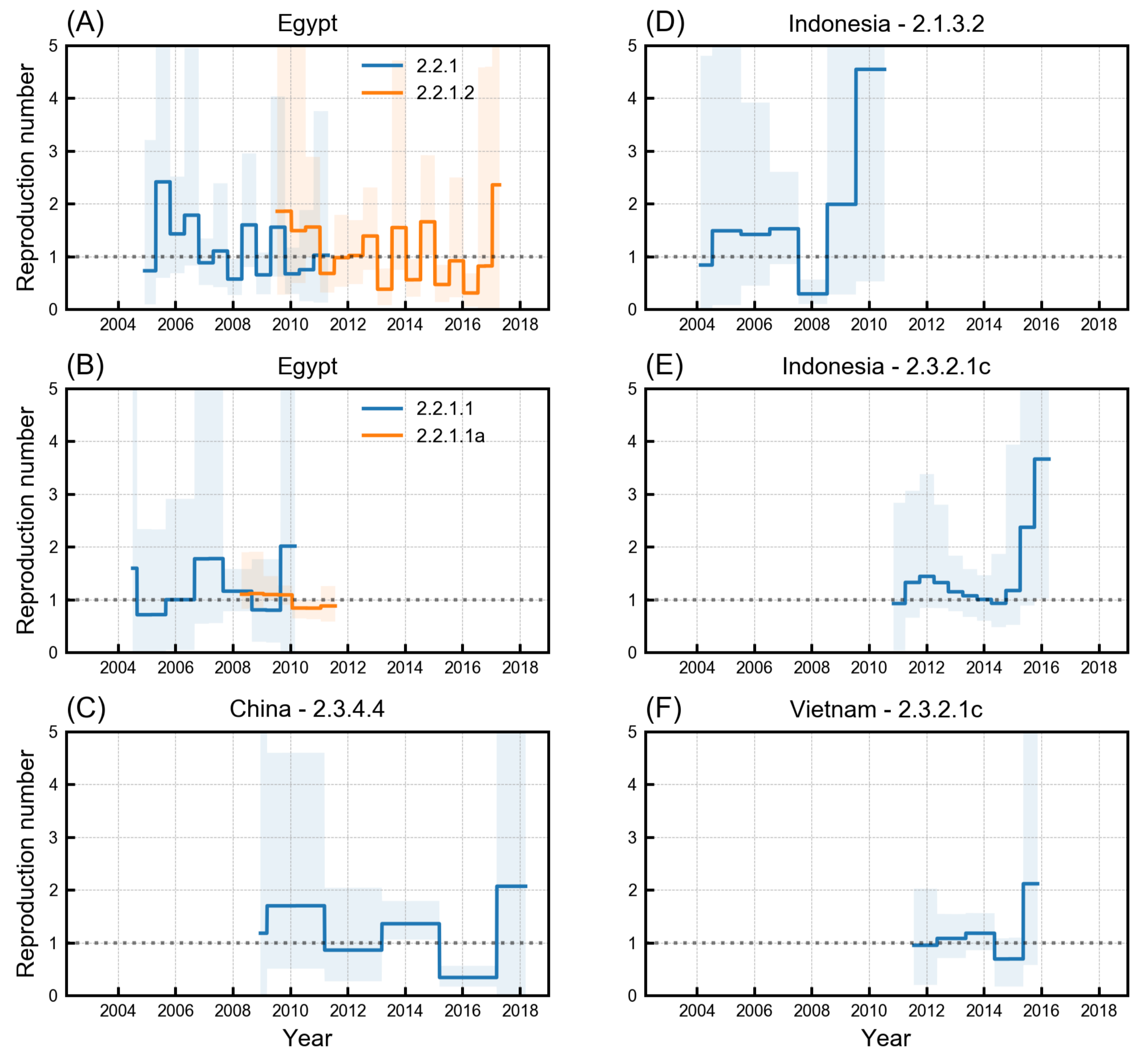


図2. HPAI H5N1蔓延国におけるmodel averagingされた再生産数. エジプトはclade 2.2.1, 2.2.1.2, 2.2.1.1, と 2.2.1.1aを示している. サンプル数が少ない部分は信頼区間が大きくなっている.

結果2 | Coalescent Skyride と Birth-Death Skylineの比較

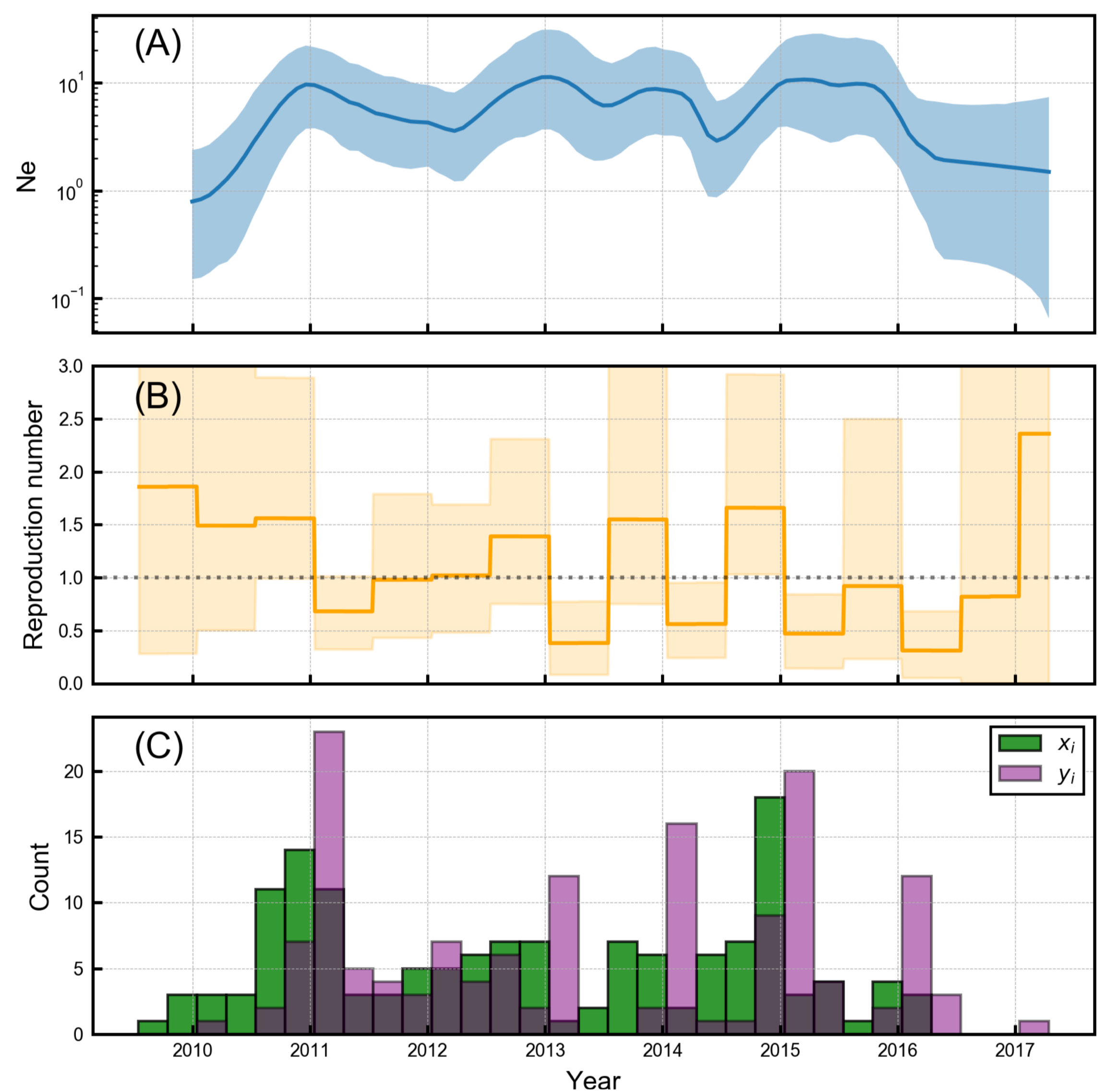


図3. (A) Coalescent Skyride. BEASTを用いて推定. N_e はeffective population size. (B) 図2.のEgypt, clade 2.2.1.2の再表示. (C)4半期ごとの分岐点(x_i)とサンプルリング(y_i)の数. エジプトでは1-3月にインフルエンザのアウトブレイクの数ピークになるためサンプルリングの数も増えている.

結論 | HPAI H5N1ウイルス蔓延国において再生産数は1~2の間にあり, 信頼区間に1を含んでいる. これは, ウイルスゲノム情報を見ても, ウイルス伝播が継続しており流行が蔓延していることを示唆する. エジプトの2.2.1.2の再生産数は1.39-1.66(0.75-4.72)であった.

サンプルバイアスがあるにも関わらず, Coalescent theoryとBirth-Death skylineの結果は似た挙動を示した. どちらのモデルもサンプルの影響を同程度・同様に受けたものと考えられる.