

インフルエンザウイルスの干渉現象に関する一考察

いしかわやすひろ
石川 康宏*

平成 22 年 10 月 18 日

1 はじめに

国立感染症研究所感染症情報センターの最新のウイルス検出状況・集計表では、A/H1N1pdm(いわゆる新型インフルエンザ)が2009年5月に出現すると、ソ連型 A/H1N1 は、2009 年 9 月以降 2010 年 10 月まで検出されず、香港型 A/H3N2 も、2009 年 8 月以降、姿を消し、2010 年 6 月に 2 例、7 月、1 例、10 月に 1 例を検出したという状況である。<http://idsc.nih.go.jp/iasr/virus/virus-j.html>

一方、香港政府の Centre for Health Protection の

”Monthly summary tables of influenza virus isolation 2009”

(<http://www.chp.gov.hk/en/data/5/26/44/292/377.html>) では、2009 年 5 月に A/H1N1pdm が出現し、9 月には、11158 名とピークをつけている。香港型 A/H3N2 とソ連型 A/H1N1 は、8 月にピークをつけ、その後は急速に減少し、2010 年 4 月まではほとんど検出されていない。

ところが、Flu Express の 2010 年第 41 週の報告

(http://www.chp.gov.hk/en/guideline1_year/29/134/441/304.html) では、”http://www.chp.gov.hk/files/pdf/flu_express_week41_14_10_2010.pdf” に示されるように、A/H1N1pdm 流行時には、検出数の減っていた香港型 A/H3N2 が、A/H1N1pdm が減少した 2010 年 7 月から急増し、第 41 週では A/H3N2 が 406 例、A/H1N1pdm は 23 例と B 型 16 例、ソ連型 A/H1N1 例と報告されている。

ウィキペディア (フリー百科事典) では、ウイルス間の干渉現象を以下のように説明している。”<http://ja.wikipedia.org/wiki/>” ウイルス学における干渉 (かんしょう、interference) とは 1 個の細胞に複数のウイルスが感染したときに一方あるいはその両方の増殖が抑制される現象。干渉の機構として、一

*さいたま市中央区 石川医院

方のウイルスが吸着に必要なレセプターを占領あるいは破壊してしまうために他方のウイルスが吸着することができなくなる、増殖に必要な成分が一方に利用され、他方が利用できない、一方が他方の増殖を阻害する因子を放出するなどの異種ウイルス間の干渉現象のほか、同種ウイルス間で欠陥干渉粒子 (DI 粒子) による増殖の阻害、インターフェロンによる増殖の抑制がある。

このように、A/H1N1pdm の流行時に、香港型 A/H3N2、ソ連型 A/H1N1 が検出が非常に減少した現象を多くの専門家は、細胞もしくは動物実験のデータを、感染拡大の時系列データに拡大解釈して、経験的あるいは直感的にウイルス干渉現象と表現しているが、数理科学的な裏付けは示されていないと思われる。

2 方法

香港における 1997 年から A/H1N1pdm の出現以前の 2009 年 5 月までの香港型 A/H3N2 とソ連型 A/H1N1 の月単位の時系列データ [1] から、2 つのウイルスの相互の関係を赤池ら [2],[3] の考案した多変量自己回帰モデルにより解析し、ウイルス干渉現象の数理学な解説を試みた。

(数式の苦手な読者は、図 2 と図 3 の解説の処だけお読み下さい。)

2 変数の変動状態 (関連) を解析する際に、以下の図 1 のようなフィードバック系を考える事とする。

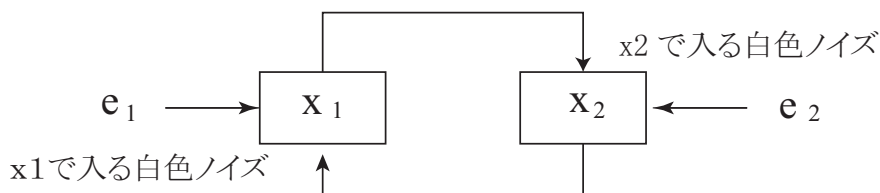


図 1: x_1 と x_2 の 2 変数からなるフィードバック系

この 2 変数の変動状態を 2 変数 AR(自己回帰) モデルで解析してみたらどうなるのであろう。この時、 e_1, e_2 を x_1, x_2 から取り出す手段としては、以下の自己回帰モデルが利用される。

$$x_1(s) = \sum_{j=1}^2 \sum_{m=1}^M a_{1j} x_j(s-m) + e_1(s) \quad (1)$$

$$x_2(s) = \sum_{j=1}^2 \sum_{m=1}^M a_{2j} x_j(s-m) + e_2(s) \quad (2)$$

この2式で、 $a_{1j}(m), a_{2j}(m)$ が自己回帰係数であり、 $e_1(s), e_2(s)$ が残差部分（白色ノイズ源、イノベーション）である。これを k 変数の場合に拡張すると、次のような一般的な多変量自己回帰モデルが得られる。

$$x_i(s) = \sum_{j=1}^k \sum_{m=1}^M a_{ij} x_j(s-m) + e_i(s) \quad (3)$$

行列で表現すれば、以下のように表現される。

$$X(s) = \sum_{m=1}^M A(m)X(s-m) + E(s) \quad (4)$$

フィードバック系の解析にこのモデルを利用するには、 $e_i(s)$ が異なった変数間で互いに相関を持たないことが必要である。また、各変数の値はそれぞれの平均値からの偏差を示す。M はモデルの次数で、現時点への影響が過去のいくつの時点まで遡るかを決めるものである。M を選択するにあたっては、1変量の自己回帰 (AR) モデルの場合と同様になんらかの基準が必要となる。最も便利な方法としては、赤池の情報量規準 (AIC) を用いて、その値が最も小さくなるように次数を決定する。さて、こうして多変量 AR モデルが決定したとして、フィードバックの構造を具体的に表現するにはどうすべきであろうか。筆者らは主として、二つの方法を用いている。その第一は赤池によって導入されたパワー寄与率という概念を利用すること、第二はインパルス応答を利用する方式である。前者は周波数領域から見たフィードバックの実態を、後者は時間領域から見た変数間のつながりを記述する方法である。上記2系列の実測された時系列データについていえば、2変数 AR モデルのあてはめを行うことから始まる。最適な AR モデルが決定し、異なった変数間において残差の相関が十分に低いことが確認されればこれを 0 とみなし、得られた AR 係数行列を用いてパワー寄与率とインパルス応答の両者を求めることができる。それをグラフで表現すれば、その系の持つフィードバックの様式を直観的に把握することができる。特別な数理的素養がなくても、対象とする系の医学・生物学的意味が解っている研究者には充分利用が可能である。

3 結果

多変量 AR モデルで AIC の値が最も小さくなるように次数 M は、3 であった。AIC が 3 次で最少になるので、 $X(s) = \sum_{m=1}^M A(m)X(s-m) + E(s)$ は次の式となる。

自己相関係数行列 (AR COEFFICIENT MATRIX) は、以下の如くである。

$$A(1) = \begin{pmatrix} 0.79194976 & -0.1298465 \\ -0.03267973 & 0.7763336 \end{pmatrix}$$

$$A(2) = \begin{pmatrix} -0.332287519 & 0.01946944 \\ 0.001135224 & -0.41197862 \end{pmatrix}$$

$$A(3) = \begin{pmatrix} 0.07199648 & -0.1412072 \\ -0.03991214 & 0.2294727 \end{pmatrix}$$

また、予測誤差共分散行列 (PREDICTION ERROR COVARIANCE MATRIX) は以下の如くである。

$$E = \begin{pmatrix} 51084.566 & 1519.759 \\ 1519.759 & 10978.096 \end{pmatrix}$$

ここから図 2 の Panel B の相対的パワー寄与率と Panel C のインパルス応答 [2], [3] の図が導かれる。詳細は、文献を参照していただく事として、図の解釈について解説する。

Panel B の相対的パワー寄与率では、上段の図で、赤で示した香港 A 型のパワースペクトルは、周波数 0.1Hz (月単位なので 10 か月周期以上の周期、約 1 年の周期以上) 以下で、青い矢印で示した付近から、青のソ連 A 型のイノベーション (白色ノイズ源、残差部分) の関与を 10 % ほど受けている事を示している。

逆に、Panel B の下段では、赤い矢印で示した 0.1Hz 付近 (周期とすれば約 1 年) から香港 A 型のパワースペクトルのイノベーションが、青のソ連 A 型のパワースペクトルの形成に 10 % ほど関与していると考えられる。

Panel B から香港 A 型とソ連 A 型は、1 年以上の周期で相互に抑制していると言える。

次に、図 2 の Panel C のインパルス応答について述べる。変数 x を入力とし、 y を出力とする線形系は、その特性として、標準的な大きさ 1 の入力に対して、ある決まった出力 y の応答波形がある。これをインパルス応答関数と呼んでいる。Panel C 上段は、A 香港型 (赤い実線) の 1 の入力を入れた時、A ソ連型の応答を青い実線が示している。横軸は、単位が月である。5 か月ぐらいまで、最大で 0.1 程度の抑制を A ソ連型は受けるが、約 15 ヶ月で A 香港型の抑制の影響は消失している。Panel C 下段は、A ソ連型 (青い実線) の 1 の入力を入れた時の A 香港型の応答を赤い実線が示している。緑の矢印で示した 5 か月ぐらいまでで、最大で 0.3 程度の抑制を A 香港型は受けるが、紫の矢印で示した約 15 ヶ月で A ソ連型の抑制の影響は消失している。

図 3 は、1997 年から 2009 年 5 月までの香港におけるインフルエンザのタイプ別の患者数の時系列データから、上述の多変量回帰モデルへの当て嵌めを行い、得られた $A(1), A(2), A(3), E(s)$ から、次の 48 か月を予測した 1 例のグラフである。赤の実線が A 香港型、青の実線が A ソ連型である。緑の縦

の線以降が、その後の 48 か月の予測である。もちろん、予測値は試行毎に異なるので、更なる統計学的処理が必要となるが、今回は、未来予測の 1 例を挙げることに留める事とした。

4 考案と結語

インフルエンザウイルスの干渉現象を多変量自己回帰モデルで解析すると、A 香港型と A ソ連型は、1 年周期以上の長い周期で、互いに抑制している事が分った。次数が 3 次の自己回帰モデルで表現されるので、3 ヶ月前からの 3 ヶ月間の A 香港型と A ソ連型のデータから未来の予測が可能になる。予測誤差共分散行列から、A 香港型のノイズ源の分散は 51084.566 で、A ソ連型の分散は、10978.096 であるが、共分散 1519.759 は、独立と仮定しているので、理想的には Zero であることが望ましい。多変量自己回帰モデルがある安定的な系に関しては有効 [2] であるが突然、出現した A/H1N1pdm が多変量自己回帰モデルの成立の前提を損なう可能性もあり、今回は解析を見送った。A/H1N1pdm が従来の A ソ連型 H1N1 と類似した性格を有すると考えれば、インパルス応答の結果からは、A/H1N1pdm の出現後、1 年間程度で A 香港型への抑制がとれると考えられる。

5 謝辞

本研究に関する契機を与えて下さった故和田孝雄先生、亡くなる直前まで懇切にご指導いただいた赤池弘次先生、貴重な数々の示唆をいただいた外岡立人先生に深謝いたします。

参考文献

- [1] The Government of the Hong Kong Department of Health Centre for Health Protection, Monthly summary tables of influenza virus isolation. Available at:
<http://www.chp.gov.hk/en/sentinel/26/44/292.html>.
- [2] 和田孝雄著, 赤池弘次監修. 生体のゆらぎとリズム. 講談社サイエンティフィック;1997:p163 - p206.
- [3] 赤池弘次、中川東一郎. ダイナミックシステムの統計的解釈と制御 [新訂版]. サイエンス社;2000.

インフルエンザウイルス干渉現象とは何か

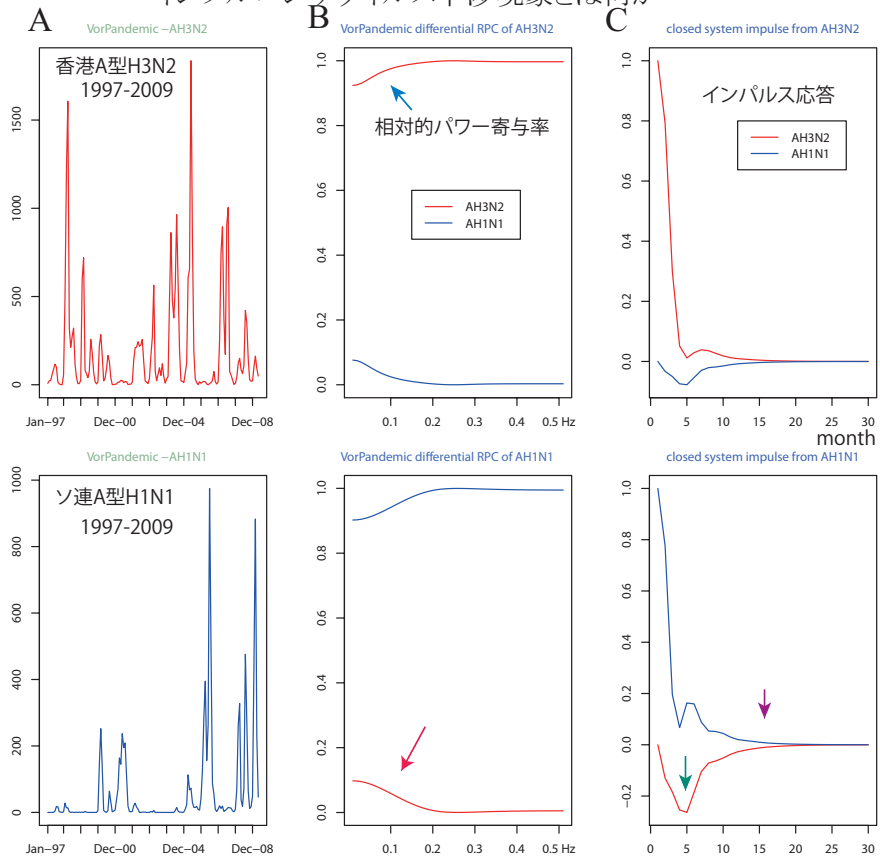


図 2: Pane A(左): 香港 AH3N2 型 (赤) とソ連 AH1N1 型 (青) の時系列データ (1997 年 1 月から、新型インフルエンザ出現前の 2009 年 5 月まで。)、Panel B(中央): AH3N2 と AH1N1 のパワー寄与率、Panel C: AH3N2 と AH1N1 のインパルス応答。Panel B では、1 年以上の周期で香港 A 型とソ連 A 型が互いに抑制しており、Panel C の下段では、ソ連 AH1N1 型 (青) が流行すると、A 香港型は、緑の矢印で示した 5ヶ月で最大となり 15ヶ月まで抑制される事を意味している。

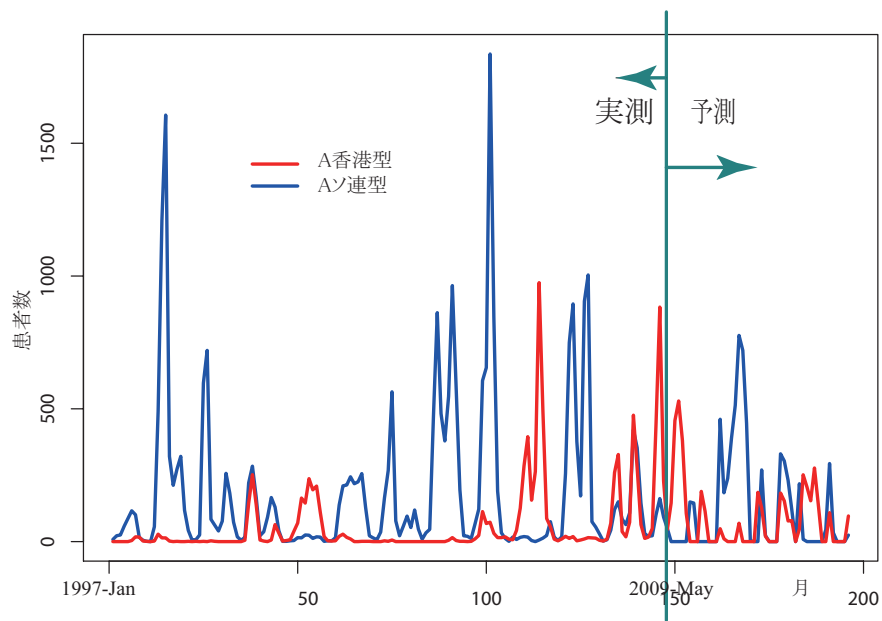


図 3: 1997 年から 2009 年 5 月までの香港におけるインフルエンザのタイプ別の患者数の変化から、多変量自己回帰モデルにより、緑の縦の線以降の、その後の 48 ヶ月の A 香港型と A ソ連型の変化を予測した 1 例。予測に関しては更に統計学的な処理を必要とするが、どのように有効なのかという質問に答えるために、敢えて提示した。