

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

研究課題名	物理を基盤とする生命科学
応募研究プロジェクト	病原体の進化予測: 表現型とエピトープ配列の進化動態
研究課題提案者氏名	佐々木 顕

I. 研究状況報告

インフルエンザウイルス, AIDS ウイルス, トリパノソーマなど急速に進化する病原体は, ワクチンや薬剤に対する抵抗性を急速に進化させ, また宿主免疫の攻撃目標となるエピトープを変えることによって, ワクチン接種や自然免疫からエスケープする. 表面抗原の特定の領域のアミノ酸配列で定義されるエピトープは, 宿主免疫系との強い相互作用による頻度依存淘汰を受け, 多次元配列空間のなかを「予測不可能な」軌跡を描いて進化し, また系統樹上の新しい枝が分岐し, 多様化する. このような病原体の表現型 (抗原型) と配列の進化を取り扱うための数学的理論はまだ確立されておらず, 有効な流行予測や防除政策立案を阻むおおきな問題点となっている. 本研究課題では, 申請者が開発してきた宿主と病原体の共進化理論や, 病原体の配列進化・系統樹分岐理論を進展させ, 宿主の集団免疫構造と病原体エピトープの共進化を数理モデル化し, 流行と進化の予測を可能にする理論の構築を試みた.

【研究の背景】本研究課題は, 申請者がこれまで開発してきた諸理論:

- 空間ネットワークと流行・進化の理論 (Boots M, Sasaki A 1999 'Small worlds' and the evolution of virulence: infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences* 266: 1933-1938),
- 病原体の季節性とその進化の理論 (Kamo M, Sasaki A 2002 The effect of cross-immunity and seasonal forcing in multi-strain epidemic model. *Physica D* 165, 228-241; Kamo M, Sasaki A, 2005, Evolution towards multi-year periodicity in epidemics. *Ecology Letters* 8, 378-385),
- 宿主・病原体の軍拡共進化理論 (Sasaki A, Godfray HCJ, 1999 A model for the coevolution of resistance and virulence in coupled host-parasitoid interactions. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Science* 266, 455-463; Sasaki A 2000 Host-parasite coevolution in multilocus gene-for-gene system. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Science* 267, 2183-2188),
- 配列空間上の抗原連続変異理論 (Sasaki A, Haraguchi Y 2000 Antigenic drift of

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

viruses within a host: A finite site model with demographic stochasticity. *Journal of Molecular Evolution* 51, 245-255),

- 病原体の強毒化シフト理論(Boots M, Hudson P J, Sasaki A 2004 Large shifts in pathogen virulence relate to host population structure. *Science* 303, 842-845),
- インフルエンザ新系統の分岐理論(Andreasen V, Sasaki A 2006 Shaping the phylogenetic tree of influenza by cross-immunity. *Theoretical Population Biology* 70, 164-173)
- 適応度地形・突然変異地形と配列の擬種分布理論 (Sasaki A, Nowak MA 2003 Mutation landscapes. *Journal of Theoretical Biology* 224, 241-247)

を發展させることにより、宿主の集団免疫構造と病原体エピトープの共進化を数理モデル化し、流行と進化の予測を可能にする理論を構築することを目指した。この課題の新奇性を議論するために従来理論の限界についてまず論じる。

【従来理論の限界と新しい方向】生物進化の従来理論は、与えられた表現型空間と制約、「与えられた」適応度地形の上で進化がどのように起きるかに答えるものに長く限定されてきた。本研究の一番の特徴は適応度地形のトポロジーが生物の形質値分布そのものによって大きく変形する頻度依存淘汰、とりわけ宿主と病原体の2種の形質 (e.g. 抗原型と免疫応答) がお互いの適応度に影響する共進化系の進化理論を配列空間上に展開する点にある。

Wright や Lande の量的形質遺伝学理論は、連続形質の進化動態に着目するものであり、また集団遺伝学の確率過程理論は対立遺伝子の頻度が自然淘汰、突然変異、ランダムドリフトの要因によりどう変化するかを解析するもので、物理環境など非生物環境への適応等を解析する際には威力を発揮してきた。しかし複雑な種間相互作用 (多種間の競争・補食・寄生等) のもとで共進化する生物の形質の進化において、ある形質をもつ個体の適応度は、必然的に相互作用する集団中の他個体の形質分布、相互作用する他種の形質分布の影響を受ける。この頻度依存性は、量的形質の遺伝モデルにおいても、対立遺伝子頻度の動態においても、進化挙動を著しく複雑にし、その理論的解析を遅れてきた。たとえば病原体の進化過程においては、宿主の抵抗性形質や集団免疫構造との相互作用が本質的役割を果たすため、その抗原性や毒性の進化という、きわめて重要な課題の理論的解明が遅れていた。

この難点をカバーすべく、進化生態学の興隆と軌を一にして、種間の相互作用のもとでの進化をゲーム理論によって解析する分野がここ数十年來發展した。特に、非協力ゲームのナッシュ平衡に対応する「進化的安定性」の諸概念の導入により、非協力ゲームの均衡状態として利害対立する種間の形質の平衡状態

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

が実現するものとして、多くの生物現象が理解されるようになってきた。また、頻度依存分断淘汰のもとで形質値の分布が分岐し（無性生殖種の種分化に対応する）、ニッチ（生態学的地位）空間のなかで、種が多峰状に遷移する過程の研究、形質値の増大と崩壊を繰り返す共進化サイクルなどについても解明が進んだ。しかしゲーム理論にもとづく進化理論は遺伝分散が小さい極限を仮定するなど、遺伝学的背景を極端に単純化しており、本課題で取り組むような配列空間上の進化を取り扱えない。

進化理論の発展のためには、このような制約を打破することが求められていた。申請者は強い頻度依存淘汰のもとでの病原体と宿主の共進化理論を世界に先駆けて発展させてきた。また Ulf Dieckmann, Charles Godfray, Martin Nowak, Mike Boots など多くの海外の進化理論の指導的研究者とも密接な共同研究を過去に行ってきた。エピトープの配列空間という遺伝的ディテールの上で、宿主と病原体の表現型共進化を展開するという進化理論の次のブレークスルーを達成する上で、申請者と共同研究者は最短距離に位置していたと考えた。本研究課題は、この研究方向を、特にインフルエンザウイルス等のエピトープ配列（抗原性決定サイト）の進化で推進しようとする試みである。

【適応度地形概念の再検討】このエピトープ配列の進化について論じるには、適応度地形のトポロジーについてのモデルが必要となる。ランダム RNA 配列とその2次構造(表現型)の解析を通じて、配列空間上の適応度の分布は淘汰に中立な連結部分空間が幾重にも重なり合った重層構造をなしているようであること、これから不連続進化と進化の非可逆性などが説明できるかもしれないことを示した Fontana らの研究は、従来の人為的に設定した適応度地形の概念がいかに理論的に不十分であることを先駆的に示している。これ以外にも、プロモーター配列の random mutagenesis による結合タンパク質アフィニティのデータなどから野生型配列の近傍の適応度の分布が具体的に研究されるようになってきた。申請者はさらにインフルエンザウイルスやエイズウイルスの抗原型の進化や、薬剤抵抗性の進化のデータ、ファージゲノム情報とバクテリア制限酵素認識配列の関係などから、配列の適応進化の道筋に沿って適応度がどう変化したかを追跡（推定）することができると考えた。

【本研究の目的と意義】以上の研究の狙いに沿って、本課題では以下の具体的なトピックを掲げた

1. 病原体エピトープの突然変異により宿主集団免疫からエスケープする過程 (HIV/Influenza virus)のモデル化による数年規模の流行予測・進化予測

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

2. オックスフォード大学の Buckling らによるバクテリアとファージの共培養実験系における抵抗性と感染力の軍拡共進化の理論予測と、実験結果との比較検証
3. 薬剤投与後の抵抗性出現(インフルエンザ, HIV), およびワクチン由来強毒復帰株出現の過程(ポリオウイルス)の解析
4. バクテリアの制限修飾酵素認識配列からのファージゲノムのエスケープの過程
5. イネのいもち病抵抗品種作付けの継代変化と抵抗性を破るいもち病菌の進化の新潟県における40年間にわたるデータをもとに、植物と病原菌の遺伝子対遺伝子相互作用のもとでの共進化理論を整備し、流行の長期予測と、予測病害を最小にする抵抗品種混植比と最適な品種切り替えのタイミングの提言

3年間の研究期間の間に課題の1と5は大きく研究が進み、2と4は共同研究が前進した。本報告では、特に課題1にテーマを絞って、研究成果の紹介を行う。これらすべての課題は進化動態、表現型空間と配列空間の上での適応度の分布と地形(geometry)の視点から研究する独創的な試みであり、理論予測をゲノム・時系列データから検証する点も意義深いものであると考えており、本課題終了後のひきつづき精力的に研究を進める予定である。

【世界的研究動向のなかで位置づけと共同研究体制】 研究成果について述べる前に、本研究を世界的研究動向のなかで位置づけたい。

申請者はこれまで進化動態・共進化動態の基礎理論に関するさまざまなを研究(変動淘汰, 突然変異率/組み換え率進化, 平衡淘汰と多型, 軍拡競争と共進化サイクル, 多遺伝子座の遺伝子=遺伝子相互作用, 病原体毒性の進化と空間構造, 病原体抗原のエスケープ, 形質の分岐と種分化など)を推進してきた。また、ファージバクテリア実験共進化系, 病原体のエスケープ, ワクチン由来株出現, 制限酵素とファージ共進化系に関しては実験微生物生態学者/病原体の分子進化・疫学研究者/バクテリア関係の分子生物学者と共同研究を行っている。課題に関連する共同研究体制を以下に列挙する

- ウイルスと免疫系の動態の研究をリードしている Harvard 大学進化生物学プログラム代表の Martin Nowak 教授と配列空間上の適応的風景の理論について共同で理論開発を行っている。
- ウイルス分子疫学データに関しては、国立感染症センターの共同研究者(吉田弘)と現在(関連課題で)論文を制作中であり、ウイルス株の塩基配列と中和抗体価データの解析を開始できる状況にある。

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

- 制限酵素認識配列とファージの共進化系では理論に検証に必要で実施可能な実験について東京大学医科学研究所の小林一三教授のグループと共同研究をすすめている。
- いもち病に関しては中央農業研究所と新潟県，宮城県，富山県等農業試験場と流行の長期予測に関する共同研究を進めている。
- ウイルスの毒性進化や抗原性の進化については Sheffield 大学(Mike Boots 博士)，およびBath大学の共同研究者(Ben Adams博士)と共同研究を進めている。

【研究課題内容とその進め方】

- インフルエンザウイルスと HIV の抗原進化については，ウイルス進化の系統樹の樹形情報から疫学・集団遺伝学パラメータを推定することにより，適応進化の軌道と適応的風景の推定を行う方法を提案する。宿主集団の免疫状態と多数のウイルス抗原型の感染動態（多重感染を含む）のシミュレーションと理論解析により，ウイルスのエピトープ進化を予測する。
- ウイルスのワクチン由来株の流行データから，強毒復帰突然変異が生じる確率や，それが集団に広がる確率を推定する。また，基本モデルの解析により強毒株流行の条件とメカニズムを理論的に明らかにする。過去数10年間にサンプルされたポリオウイルス株（野生株，ワクチン株，ワクチン由来株を含む）のエピトープ塩基配列を収集し，あるウイルス株に対して抗体に関する中和抗体価の測定データとの関連について塩基配列を説明変数とする多重回帰モデルを構築し解析する。
- 薬剤投与後の薬剤耐性株出現のデータを解析することにより，ウイルス擬種分布があらたな環境（薬剤投与下）で適応する速度が突然変異率やゲノムサイズにどう依存し，またウイルス集団サイズと野生型擬種分布の変異幅にどう依存するかを探る。さらに一般化に，現在の適応度のピークから，配列空間上遠く離れた新たな適応度のピークに進化する速度を最大にする突然変異率（と突然変異地形）について理論的に明らかにし，Lenskiらがバクテリア実験進化系で見いだした，バクテリアが新しい環境に適応進化する過程で突然変異率の非常に高いミューテーターが広がったデータなどに適用する。

【本学の研究拠点の形成と博士課程教育への寄与について】 進化のタイムスケールは一般に非常に長いですが，病原体の進化と宿主の対抗進化はしばしば数年～数十年の間に，劇的に進行する。進化学を軸にして多様な生命現象を統一的に把握する力をつけることを目標とする当学の教育プログラムにおいて，本研究課題の研究成果をまなび，研究過程に触れることは，進化の実例に触れ，進

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

化の理論の役割を理解する上で理想的なテーマであると言える。本研究課題には生命共生体進化学専攻の学生の部分的に参加した。また本研究課題の研究成果は、2007年の総研大国際セミナー（ソウル）や、2009年の総研大学生合同セミナー（孀恋）他、アメリカ数理生物学会（2007 San Jose）等、様々な国際学会・ワークショップで招待講演を行い、他専攻・他大学の若手研究者への情報発信を行った。

【研究のインパクト】鳥インフルエンザの宿主転換によるパンデミックに対処するためタミフル等の抗ウイルス剤の備蓄や、ワクチン開発が急務とされる。しかしこれらは、抗ウイルス剤大量投与の効果の疫学理論的な評価予測や、薬剤抵抗性株出現のリスク（確率）評価、抗原エピトープ配列の進化予測等を行う理論の構築なくしては、巨大な浪費に終わる危険がある。後述するように、本研究課題による理論開発によって、ウイルスの進化と流行の予測がアミノ酸配列レベルで可能になる段階に近づいており、近未来の伝染病対策政策の立案に貢献することが期待される。

II. 事業の成果

1. インフルエンザ表面抗原の不連続進化

表面抗原をつぎつぎと変異させて宿主免疫系の攻撃をかわし、毎年流行を繰り返すインフルエンザウイルスの進化・流行予測を行うため、宿主集団の免疫構造と病原体エピトープ配列の共進化動態モデルの解析を行った。

1968-2002のインフルエンザA香港型の表面抗原の表現型（免疫的距離）は、進化停滞期と飛躍期が繰り返す断続平衡的な進化を示す (Smith et al. 2004, Science). この発見を受けて交差免疫をとりいれた一次元抗原空間上のウイルス表面抗原進化モデルを解析すると、断続平衡進化が交差免疫の幅がある閾値を超えることで起こることが明らかになった。また、ウイルス進化予測のために、エピトープ配列長10（系統数1024）のウイルス遺伝子型の抗原連続変異の動態を、10万人規模の宿主個人の感染履歴の動態と結合した個体ベース進化シミュレーターを開発した。これを用いインフルエンザ進化動態の基本法則の解明と、現在までの流行実績から進化予測を試みた。

ウイルスの抗原変異株の流行と宿主免疫構造の変化を、1次元連続形質を抗原空間として、病原体・宿主共進化モデルとして定式化し、交差免疫の幅、突然変異分散、病原体の基本増殖率、宿主寿命と平均感染期間の比とのパラメー

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

タと、共進化の進行波のタイプ（漸進進化型と断続平衡進化型）との関係等についての解析を行った。この結果、交差免疫の幅がウイルスの複製当たりのエピトープ突然変異の幅を超えると、断続平衡的進化が、逆の場合には一定速度の漸進進化が起こることが明らかになった。また、抗原進化停滞期の長さ、大流行時の抗原性の飛躍幅等に関する理論予測とインフルエンザ A 香港型の 1968 年からの断続的な抗原進化のデータとモデルの結果との比較を進めた。

有限集団のランダムドリフトとエピトープ配列空間上の進化動態を導入するために、個体ベースモデルを開発し、インフルエンザウイルスの長期存続のためには、宿主の一時的な一般免疫が重要であることなどが明らかになった。

2. インフルエンザ抗原エスケープ株の出現時期

インフルエンザの新系統の出現を予測することが公衆衛生政策上極めて重要であることは論を待たない。抗原エピトープサイトに突然変異をもつウイルスの新系統が宿主集団に首尾良く広がれるかどうかは、その系統に対して宿主集団が、過去の祖先系統の流行を通じて、どの程度の交差免疫を保持しているかで決まる。特に新系統を生じさせた直接の祖先系統がどれくらいの規模で流行したかによって、新系統の定着率は大きな影響を受ける。

ここでは、インフルエンザ新系統の定着確率が、親系統の流行規模、および新系統の出現時期にどう依存するかを理論的に検討する。具体的には、新系統感染者の数の動態を出生死亡過程で定式化することで定着確率を求める。ここでの「出生率」は新系統感染者からの単位時間あたりの 2 次感染率を表し、親系統の(決定論的)流行動態の進行に応じて時間依存する。「死亡率」は感染からの回復率である。

定着率に関する導入時間依存のマスター方程式を、親系統の流行が収まった時期の定常確率分布を境界条件として逆方向に解くことにより、新系統の定着率は、その導入時期が親系統の流行時期にさしかかると急激に低下すること等が示される。この結果は、次の流行を担うことのできる突然変異系統は、親系統の流行のごく初期に生成されたものに限られ、流行の最盛期に生成される他の多数の突然変異系統は重要でないことを示しており、ワクチン政策のターゲットに関して重要な指針を与える。

次に、感染率の季節性をモデルに取り入れて同様の解析を行うことにより、春先に始まる流行は小規模に終わることが多いが、その子孫系統は次の流行時期に定着しやすいこと（つまり次世代を担う系統が生まれやすいこと）、一方、感染率の高い冬に流行が始まる系統は、それ自身の流行規模は大きくなるが、子孫系統の定着率は低くなる（つまり大流行を起こした系統は進化のデッドエ

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

ンドになりやすい) ことなどが明らかになった。

3. 多次元尺度法と個体ベースモデルによるインフルエンザ抗原進化の予測

インフルエンザ A 香港型ヘマグルチニンの抗原決定座位 (エピトープ) は、アミノ酸の変わりえる可変サイトと、アミノ酸が変わると機能を失活する非可変サイトに分けられ、しかも可変サイトの場所も時間的に変化することが実験的に知られている。これに基づく抗原エピトープ配列進化モデルを、講演者がこれまで開発してきた宿主免疫系とウイルスの共進化動態に乗せて、次年度の抗原型を予測するモデルの構築を行った。

ヘマグルチニンの抗原決定アミノ酸座位数は 50~100 にものぼるため、エピトープの可変サイトに限定しても、進化可能なアミノ酸配列は膨大な数にのぼり、これがインフルエンザウイルスの進化予測を著しく困難にする。これに対して、多変量解析における多次元尺度法を利用して、ウイルス抗原進化のトレンドを低次元空間上の軌道の進路予測の形式に落とし、翌年の流行型を高い確率で予測しようとする試みが始まっている。本課題の最終年度は、このバイオインフォマティクス分野で始まった野心的な研究動向を進化生物学の共進化理論・集団遺伝学理論から再検討・再構築する研究を行った。

過去 30 年間の A 香港型ヘマグルチニンの配列進化データと、講演者らが開発したウイルス抗原進化の個体ベースモデルのシミュレーションデータを用いて、多次元尺度法による進化予測モデルを検討した。ここまでに得られた結果によると、ウイルスエピトープと宿主免疫系の共進化動態は、その抗原配列空間と宿主免疫状態の極めて高い次元性にも関わらず、5~10 年までの部分的な直線的進化トレンドを 2~3 次元の主座標空間で抽出することが可能である。しかし一方で、主座標空間上での進化軌道は 5~10 年おきに大きく転回することが分かった。この転回は系統樹上での主枝の一時的分岐に対応しており、複数の進化方向の競合状態に対応するようである。したがって 5~10 年以上の期間にわたる進化予測は、短期予測とは異なる次元の解析を必要とするが、それは系統樹解析によって可能になると考える。

主座標空間上での進化軌道予測は、それをアミノ酸配列に逆写像してはじめてワクチン株選択等の実践的な予測となる。これに関してはワクチン株のレパートリーを同じ多次元尺度法地図に投影して、最適な株を選択するという形で理論を利用出来るほか、逆写像で予測アミノ酸配列としてでてくる次年度流行タイプを、分子動態(molecular dynamics)でタンパク質の機能予測を行い、ふるいをかけるという対策が考えられよう。

いずれにしても、極めて多次元の空間上を宿主免疫からエスケープするよう

平成 21 年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

に見えたインフルエンザウイルスの進化が、この理論によりターゲットにとらえることができたのは、極めて重要な進展であると考える。

4. まとめ

本課題研究では、これまで (1) 表面抗原の表現型 (免疫的距離) は、進化停滞期と飛躍期が繰り返す断続平衡的な進化を示す現象を 1 次元抗原空間上のウイルス変異体と宿主免疫応答の共進化モデルで解明した。また (2) インフルエンザウイルスは、頻度依存淘汰を受けて急速に進化するにもかかわらず、毎年流行するウイルス集団内の多様性は低く抑えられ、系統樹が直線状になるという著しい特徴をもつ。これを、抗原変異が毎年蓄積する状況で、新系統分岐が可能になる条件を、交差免疫と基本増殖率、一般免疫の強さの関数として解析的に求め、これを現実的な個体ベースシミュレーションによって検証を試みた。(3) 新しい抗原型をもつ変異ウイルスが、どの時期に出現すると定着しやすいかを、親系統と流行動態の推移にともなって、子孫系統の感染率が時間変化することを明示的に取り入れた出生死亡過程で、新系統の定着確率を時間依存解として求め、次年の流行を担うウイルスがいつ出現しやすいかなどを解明した。(4) 最後に、過去 30 年間の A 香港型ヘマグルチニンの配列進化データと、講演者らが開発したウイルス抗原進化の個体ベースモデルのシミュレーションデータを用いて、多次元尺度法による進化予測モデルを検討した。ウイルスエピトープと宿主免疫系の共進化動態は、その抗原配列空間と宿主免疫状態の極めて高い次元性にも関わらず、5~10 年の部分的な進化トレンドを 2~3 次元の主座標空間で抽出することが可能になった。しかし一方で、それ以上の長期予想や、進化軌道の「転回点」付近の挙動を予測するには系統樹解析が必要になる。実際のヘマグルチニンのアミノ酸配列進化に同様の多次元尺度法を適用すると、2~3 次元の空間上にほぼ直線状の進化軌道を抽出でき、進化予測が実現可能なレベルになったと考える。

III. 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名等のリスト (論文があれば添付)

原著論文

- Omori, R., Adams, B. and Sasaki, A. 2010. Coexistence conditions for strains of influenza with immune cross-reaction. *Journal of Theoretical Biology*, **262**, 48-57.
- Nakabayashi, J. and Sasaki, A. 2009. The function of temporally ordered viral gene expression in the intracellular replication of herpes simplex virus type 1 (HSV-1).

平成21年度葉山高等研究センタープロジェクト成果報告

Journal of Theoretical Biology **261**, 156-164.

Yahara, K., Fukuyo, M., Sasaki, A., and Kobayashi, I. 2009. Evolutionary maintenance of selfish homing endonuclease genes in the absence of horizontal transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106** (44), 18861-18866

Adams, B., and Sasaki, A., 2009. Antigenic distance and cross-immunity, invasibility and coexistence of pathogen strains in an epidemiological model with discrete antigenic space. *Theoretical Population Biology* **76**, 157-167.

Nakabayashi, J., and Sasaki, A., 2009. A mathematical model of the stoichiometric control of Smad complex formation in TGF- β signal transduction pathway. *Journal of Theoretical Biology* **259**, 389-403.

Adams, B., and Sasaki, A., 2007. Cross-immunity, invasion and coexistence of pathogen strains in epidemiological models with one-dimensional antigenic space. *Mathematical Biosciences* **210**, 680-699.

Kamo, M., Sasaki, A., and Boots, M., 2007. The role of trade-off shapes in the evolution of parasites in spatial host populations: An approximate analytical approach. *Journal of Theoretical Biology* **244**, 588-596.

佐々木顕・東樹宏和・井磧直行, 2007. ヤブツバキとシギゾウムシの軍拡競走. *日本生態学会誌* **56**, 174-182.

Yahara, K., Horie, R., Kobayashi, I., and Sasaki, A., 2007. Evolution of DNA double-strand break repair by gene conversion: Coevolution between a phage and a restriction-modification system. *Genetics* **176**, 513-526.

総説

佐々木顕, 2007. 毒性の進化と「小さな世界」. *数理科学* **525**, 78-83.

書籍

佐々木顕 2010 軍拡競争・共進化・種分化. 「行動・進化」の数理生物学. 共立出版. 東京, pp129-154.

佐々木顕, 2009. 群集生態モデルと進化動態: 資源分割理論を例に. 大串隆之・近藤倫生・吉田丈人 (編), 群集生態学2—進化生物学からせまる. 京都大学出版会, 京都, pp. 243-262.

佐々木顕 2009. 宿主と病原体の共進化. *数理科学事典* 第2版. 丸善

佐々木顕, 2008. 毒性の進化と「小さな世界」. 青山秀明・相馬亘・藤原義久 (編), ネットワーク科学への招待. サイエンス社, 東京, pp. 50-55.

佐々木顕, 2008. 病原体の進化と疫学動態. 稲葉寿 (編), 感染症の数理モデル. 培風館, 東京, pp. 268-304.

添付論文

1. Omori, R., Adams, B. and Sasaki, A. 2010. Coexistence conditions for strains of influenza with immune cross-reaction. *Journal of Theoretical Biology*, **262**, 48-57.
2. Nakabayashi, J. and Sasaki, A. 2009. The function of temporally ordered viral gene expression in the intracellular replication of herpes simplex virus type 1 (HSV-1). *Journal of Theoretical Biology* **261**, 156-164.
3. Yahara, K., Fukuyo, M., Sasaki, A., and Kobayashi, I. 2009. Evolutionary maintenance of selfish homing endonuclease genes in the absence of horizontal transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106** (44), 18861-18866
4. Adams, B., and Sasaki, A., 2009. Antigenic distance and cross-immunity, invasibility and coexistence of pathogen strains in an epidemiological model with discrete antigenic space. *Theoretical Population Biology* **76**, 157-167.
5. Nakabayashi, J., and Sasaki, A., 2009. A mathematical model of the stoichiometric control of Smad complex formation in TGF- β signal transduction pathway. *Journal of Theoretical Biology* **259**, 389-403.
6. Adams, B., and Sasaki, A., 2007. Cross-immunity, invasion and coexistence of pathogen strains in epidemiological models with one-dimensional antigenic space. *Mathematical Biosciences* **210**, 680-699.
7. Kamo, M., Sasaki, A., and Boots, M., 2007. The role of trade-off shapes in the evolution of parasites in spatial host populations: An approximate analytical approach. *Journal of Theoretical Biology* **244**, 588-596.
8. 佐々木 顕・東樹宏和・井礪直行, 2007. ヤブツバキとシギゾウムシの軍拡競走. *日本生態学会誌* **56**, 174-182.
9. Yahara, K., Horie, R., Kobayashi, I., and Sasaki, A., 2007. Evolution of DNA double-strand break repair by gene conversion: Coevolution between a phage and a restriction-modification system. *Genetics* **176**, 513-526.