



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on transmission dynamics of viral infectious disease by using mathematical model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	坂本, 洋平
Description	配架番号 : 2663
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14990号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85867
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAKAMOTO_Yohei_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 坂本 洋平

主査 教授 渥美 達也
審査担当者 副査 准教授 横田 勲
副査 准教授 倉島 庸

学 位 論 文 題 名

Studies on transmission dynamics of viral infectious disease by using mathematical model

（数理モデルを用いたウイルス感染症の感染動態に関する研究）

本研究は臨床的・社会的背景の異なる 2 つのウイルス感染症（サイトメガロウイルス及び黄熱ウイルス）について数理モデルを用いてリスクの定量的評価を試みたものである。サイトメガロウイルスについて、日本の臍帯血バンクデータを用いて解析を行い、妊婦のサイトメガロ感染リスク人口が増加傾向であることを示した。黄熱ウイルスについては、2017-2018 年のブラジル都市部におけるアウトブレイクの解析を行い、各国の黄熱の輸入リスクが一人当たり GDP 上位の国ほど輸入リスクが高いことを示した。

審査にあたり、副査である倉島庸准教授よりサイトメガロウイルスの血清抗体サンプリングにおいて 5 つの都市のデータを使用している理由について質問があり、申請者は妊婦のサイトメガロウイルス感染はサーベイランスデータが乏しく、現状本邦において使用可能な最も大きいデータでかつ経時的变化がわか流ものがこの 5 つの都市（東京、大阪/京都、福岡、岡山、札幌）における臍帯血バンクデータであったため使用したと回答した。また、黄熱のモデリングの設定においてワクチン接種率の不明な国について、一人当たり GDP で外挿をした理由及び動機について質問があり、申請者は他の任意接種の渡航ワクチン（A 型肝炎やチフス、狂犬病など）の接種率は富裕国ほど高い（＝衛生観念が高い）というデータがあり、任意の黄熱ワクチンについても同様と外挿が可能と考え仮定し検証を行なったと回答した。続いて副査である横田勲准教授より、サイトメガロウイルスのモデリングにおけるパラメータ推定において、パラメータが少数であるが **profile likelihood** である理由について質問があり、申請者は **full likelihood** の誤りのため訂正をすると回答した。また、モデリングの時刻 t について計算を開始した起始年について記載をすること、年齢情報が入手できないサーベイランス情報でありやむを得ないが、感染力が年齢に依存しないという仮

定について、limitation にもう少し詳しく記載することとのコメントがあった。最後に主査である渥美達也教授よりサイトメガロの再活性化からの胎児感染経路がモデルに含まれていないが妊婦における再活性化についてはどのように考えているかと質問があり、申請者は確かにサイトメガロ IgG 抗体陽性であっても妊娠中 0.2-2%程度は再活性化を引き起こし胎内での感染を引き起こすと言われているが、先天性サイトメガロウイルス感染症全体としては少数であり本モデルにおいては含めていないと回答した。ただ、最新の研究で再活性化はもう少し率が高い可能性があるとの報告を紹介し、今後詳細なデータが出た場合はそれらも含めたモデルを構築する必要があるとも回答した。感染症数理モデルにおける「感染力」の定義についての詳細な説明を求められ、申請者はあるコミュニティ内における感受性人口の単位時間当たり単位人口当たりの感染率（ハザード）であると回答した。また、黄熱のモデル設定において、ブラジルへの渡航者とブラジル都市部の居住者の感染確率が等しいと仮定をおいているがその妥当性についての質問があり、申請者は 2016-2017 年シーズン及び 2017-2018 年シーズンのブラジルにおける黄熱の流行はこれまでの森林付近での流行と異なり黄熱の都市型サイクルであったことから行動自体には両者に大きな差はなくある程度妥当性は担保されると回答した。そのほか、二人の副査より Chapter1 及び Chapter 2 で二つの背景の異なるウイルスについてモデル構築を行なっているため、総括においてモデルのまとめ及び今後の数理モデルの展望などを含めて記載をするとさらにまとまりがよくなるとのコメントがあった。

本論文は感染症数理モデル並びに感染症疫学領域の学術誌に掲載され評価を受けており、妊婦のサイトメガロウイルスへの警鐘及びそのサーベイランス構築への端緒として期待される。

審査員一同は、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。