



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Population genetics of variants in infectious diseases and its application to the prediction of variant replacement [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Piantham, Chayada
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15523号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89958">https://hdl.handle.net/2115/89958</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Chayada_Piantham_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（感染症学）

氏名：Chayada Piantham

審査委員	主査	教授	高田	礼人
	副査	教授	鈴木	定彦
	副査	教授	伊藤	公人
	副査	准教授	磯田	典和

### 学位論文題名

Population genetics of variants in infectious diseases and its application to the prediction of variant replacement  
(感染症における変異株の集団遺伝学と変異株の置き換わりの予測)

ウイルスが増殖する過程では、突然変異により様々な遺伝子型の変異株が出現する。それらの中に他の変異株より環境に適した表現型をもつ変異株がある場合、自然選択により変異株が従来の流行株に置き換わる。本学位論文において Chayada Piantham 氏は、ウイルスの変異株の自然選択を記述する集団遺伝学モデルを構築し、流行中のウイルスの観測データを用いて変異株の置き換わりを予測する手法を研究した。

本学位論文の第1章はH1N1インフルエンザウイルスを対象とし、その変異株が定着するか絶滅するかを予測する手法を検討した。まず、変異株の自然選択における優位性を、感染した患者の年齢分布およびヘマグルチニン（HA）の抗原決定領域上のアミノ酸置換の有無により記述する数理モデルを構築した。次に、2009年から2020年にかけて定着あるいは絶滅したH1N1インフルエンザウイルスの変異株のデータを用いてモデルのパラメータを推定した。観測データを訓練データとテストデータに分けて予測手法を評価した結果、HAに新しいアミノ酸を持つ変異株が定着するか否かは、そのアミノ酸の相対頻度が0.11を超えていれば、感度0.78、特異度0.86、精度0.83で予測可能であることを明らかにした。推定されたパラメータの値から、新しい変異株が古い変異株よりも高年齢層の患者に感染しやすい場合に定着する確率が高くなることが示された。この結果は、H1N1インフルエンザウイルスの変異株は成人集団で選択される傾向にあり、変異株の患者年齢がH1N1インフルエンザウイルスの定着・絶滅を予測するのに有用であることを示唆している。

第2章では、イギリスにおける重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型（SARS-CoV-2）のアルファ株からデルタ株への置き換わりを研究した。まず、ある

変異株の実効再生産数と他の変異株の実効再生産数の比（相対実効再生産数）を用いて、各変異株が観測される相対頻度がどのような時系列で推移するかを記述する数理モデルを構築した。次に、イギリスで2021年3月18日から7月4日までに収集されたアルファ株とデルタ株の塩基配列の頻度データを上記モデルにあてはめ、イギリスにおけるアルファ株に対するデルタ株の相対実効再生産数が1.88（95%信頼区間：1.85-1.91）であったと推定した。さらに、観測データをデルタ株の流行初期のものに限定することで予測手法を評価した結果、デルタ株の相対頻度が0.15に達した時点で（デルタ株の相対頻度が0.90に達する一カ月前に）、アルファ株に対するデルタ株の相対再生産数および相対頻度の時系列推移を正確に予測できることを明らかにした。この結果は、公衆衛生の政策立案者は、新しい変異株の置き換えりに対応した対策をわずか1ヶ月で準備しなければならないことを示唆しており、政策立案を迅速に行うことの重要性が改めて示された。

上述のように、Chayada Piantham氏は、ウイルスの変異株の自然選択を記述する集団遺伝学モデルを構築し、流行中のウイルスの観測データを用いて変異株の置き換えりを予測する手法を開発した。本研究を通じて、H1N1インフルエンザウイルスの変異株感染患者年齢がH1N1インフルエンザウイルスの変異株の定着・絶滅を予測するのに有用であること、SARS-CoV-2の変異株の相対頻度が0.15に達した時点で、変異株の従来株に対する相対実効再生産数および相対頻度の時系列推移を正確に予測できることを明らかにした。これらの成果は今後のパンデミック対策確立のための有益な情報を提供すると考えられる。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者Chayada Piantham氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。