

令和元年6月4日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05266

研究課題名(和文) 構造化個体群モデルの数学的理論とその感染症疫学および人口学への応用

研究課題名(英文) Mathematical Theory of Structured Population Models and its Applications to Demography and Epidemiology

研究代表者

稲葉 寿 (Inaba, Hisashi)

東京大学・大学院数理科学研究科・教授

研究者番号：80282531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：(1)ケルマック・マッケンドリック再感染モデルに対して、劣臨界分岐の存在条件を明らかにした。(2)多状態年齢構造化SIR感染症モデルに対して、非自明定常解が大域的に漸近安定となるための十分条件を示した。(3)人口転換過程を感染症数理モデルとして定式化して、人口転換が起きる条件をいくつかの再生産指標を導入することで定式化し、二つの出生力が共存する成長軌道が存在することを示した。(4)空間拡散項をもつ年齢構造化SIS感染症モデルに対して、劣臨界では自明定常解が大域的に安定であり、優臨界では、エンデミックな定常状態が一意的に存在して大域的に安定であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、とくに再感染現象を含む感染症数理モデルにおける閾値現象と一般化された変動環境における基本再生産数と世代推進作用素の役割の解明等に焦点をあてて、ケルマック・マッケンドリック再感染モデルにおける分岐現象、多状態SIR型年齢構造化モデル、人口転換の感染症モデル、空間拡散のあるSIS年齢構造化モデルなどの閾値現象を検討した。これらは感染という普遍的な非線形力学の基本構造と、それが個体群動態に対して持つ意義を明らかにするという点で基本的な貢献である。感染症の制御は現代社会の基本的課題であり、基本再生産数理論にもとづく感染症数理モデルは効果的な感染制御政策の策定にとって不可欠なツールである。

研究成果の概要(英文)：(1) We formulated sufficient conditions for existence of backward bifurcation in the Kermack and McKendrick reinfection model. (2) For the multistate age-structured SIR epidemic model, we formulated sufficient conditions for the endemic steady state to be globally stable. (3) We formulated the demographic transition as an epidemic model, in which innovative cultural norms that lower the number of births could be transmitted from individuals with low fertility (infecteds or innovators) to traditional individuals with high fertility (susceptibles or conservatives), and considered sufficient conditions for the demographic transition to occur. We have shown that there exists at least one coexistence growth orbit if two trivial exponential growth orbits become bi-unstable. (4) For the age-structured SIS epidemic model with spatial diffusion, we have shown that the disease-free steady state is globally stable if $R_0 < 1$, while the endemic steady state uniquely exists and globally stable if $R_0 > 1$.

研究分野：数理人口学・数理生物学

キーワード：構造化個体群 基本再生産数 感染症数理モデル 閾値現象

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集団生物学、生態学、人口学、疫学等の生物集団のダイナミクスを考察する学問領域においては、過去 30 年の間に、集団レベルでの相互作用や個体群密度依存性などを超えて、性、年齢、サイズ、遺伝特性、空間配置や様々な生理学的な個体の異質性とその変動を考慮したより精密な個体群数理モデルの研究が、構造化個体群ダイナミクス(structured population dynamics)として確立されてきた。構造化個体群ダイナミクスの基本方程式は一般に、個体の状態方程式および個体群レベルの相互作用と環境変数からのフィードバックを含む非線形発展方程式系として定式化される。報告者はこれまで、人口学および感染症疫学における構造化個体群数理モデルの研究を専門として、多状態モデル、両性人口再生産モデル、年齢構造化 SIR 型感染症モデル、HIV/AIDS 流行モデル、インフルエンザモデル、シャガス病モデル等の開発などで成果を上げてきており、それらの成果をもとに我が国で初の数理人口学および感染症数理モデルのテキストを出版した(稲葉 2002, Inaba 2008)。感染症数理モデルは、近年では体内の細胞とウィルス、免疫系の相互作用モデルへ適用されて大きな成果を挙げてきているが、特に実験技術の発展により、これまで得られなかったウィルスダイナミクスのパラメータが測定可能になってきており、実験系研究者との共同によって実証的なウィルスダイナミクスの理解が急速にすすんでいる。

一方、これまでの多くの研究は定常的な環境における感染症流行や個体群ダイナミクスを取り扱ってきたが、報告者は、個体群ダイナミクス解析のキーである基本再生産数 R_0 に関して、一般の時間的に変動する環境におけるその新たな定義を提案した(Inaba 2012)。 R_0 はすべてが感受性であるようなホスト個体群において少数の感染が発生した場合に、1 人の感染者がその全感染性期間に引き起こす二次感染者の平均数であると定義される。 R_0 が 1 を超えることが感染拡大の条件であるため、感染症流行の抑止を考える場合、なによりも R_0 の推定とそれによる介入行為の評価が重要となる。この新たな定義においては、基本再生産数は、時間パラメータに依存する世代分布を次世代の分布に変換するある種の正積分作用素(世代推進作用素: generation evolution operator: GEO)によって定義される世代分布の漸近的成長率である。この作用素 GEO は、時間も状態変数とみなした拡張された状態空間における人口の世代分布に作用するために、生物学的意味が明快であり、かつ定常環境ないし周期的環境における次世代作用素は時間に関して集計された世代分布に作用する作用素として、この世代推進作用素から自然に導かれる。さらに、時間も状態変数に取り入れた拡張された状態空間上で作用する世代推進作用素による世代の生成過程が、集計作用素によって次世代作用素の反復過程に還元されるという事実によって、定常環境と周期環境における次世代作用素による R_0 の世代解釈が成り立つことが明らかとなった。さらに定常環境と周期的環境においては、新定義による R_0 は GEO のスペクトル半径に一致し、かつそれは従来の定義における次世代作用素のスペクトル半径に一致することが示される。したがって、GEO による R_0 の定義はこれまでの定常環境系、周期的環境系における R_0 の定義を完全に含んだ一般的な定義とみなせる。

2. 研究の目的

上記のように、報告者は変動環境における感染症流行、あるいは構造化個体群の成長閾値として普遍的な基本再生産数 R_0 の定義を与えた。高々周期的な環境においては、出生児数あるいは新規感染者サイズの漸近的指数関数的成長率としてのマルサスパラメータ r_0 が存在して、 R_0 との間で符号関係 $\text{sign}(r_0) = \text{sign}(R_0 - 1)$ が成り立つ。ここで重要なことは、感染者や突然変異体の侵入条件が、そのライフサイクル変数から定式化できて、世代間の漸近的なサイズ比という生物学的意義も明確なことである。前記のように、近年ではウィルスレベルにおいても個体のライフサイクルパラメータの測定が可能になってきており、基本再生産数による閾値条件の定式化は、ますます応用上も重要なツールになってきている。本研究では、基本再生産数 R_0 をキー概念とした変動環境における構造化個体群ダイナミクスの数学的理論を進展させることを図ったが、とくに以下の点に焦点を当てた：(1) 再感染現象を含む感染症数理モデルの理論的解明、(2) 一般化された変動環境における基本再生産数と世代推進作用素の非線形非自律系における役割の解明。

3. 研究の方法

構造化個体群モデルを発展方程式として定式化することによって力学系理論において発展した手法を適用可能とし、人口学、集団生物学、感染症数理疫学モデルにおける数学的諸問題を解明する。とくにまたモデリングの方法論的側面においては、個体変動を記述する方程式と個体群レベルにおける密度分布を表現する方程式を統合することによって、個体における異質性と環境からのフィードバックを考慮した一般的モデルアプローチを進展させる。基本再生産数の理論においては、正値錐における錐スペクトル半径の理論に依拠して、世代発展作用素のスペクトル半径が基本再生産数であることを示す。さらに発展半群の理論によって、基本再生産数が、非線形非自律系によって記述される個体群ダイナミクスにおいても絶滅と存続の閾値として機能することを示す。

4. 研究成果

以下に主要な研究成果を挙げる：

ケルマック・マッケンドリックによる再感染モデルを構造化個体群モデルとして再定式化して、その数学的構造を明らかにするとともに、劣臨界分岐の存在条件を示した。さらにモデルを拡張することで、無症候性感染や非臨床的感染の存在が劣臨界における流行を維持する可能性を明らかにした(Inaba 2016)。

多状態かつ年齢構造を持つ SIR 感染症モデルに対して、基本再生産数 R_0 が 1 より大きい場合に、エンデミックな非自明定常解が大域的に漸近安定となるための十分条件を、解軌道の相対コンパクト性に基づく不変性原理を利用して示した(Kuniya, Wang and Inaba 2016)。

非線形項が同次関数で与えられるモデルは、ホスト個体群サイズが時間的に変動するような相互作用モデル（両性問題や性的感染症モデルなど）に利用されるが、平衡解の代わりに指数関数的成長解の存在と安定性が問題となる。とくに原点近傍では微分不能なために線形化による再生産数の定義ができない。そこで、Thieme によって発展させられた同次作用素のスペクトル半径理論によって、半線形の連続時間同次モデルに対して絶滅と存続の閾値となる指標が定義できることを示した(Mizuta and Inaba 2018)。

人口学においては、前近代的な高出生力高死亡率という再生産様式から、低出生力低死亡率という近代的な再生産様式への歴史的遷移を人口転換とよぶ。このような転換がどのようにおきたかは非常に多くの議論があるが、有力な仮説である拡散理論においては、高い出生力のなかに低い出生力の個体群が低出生力の感染によって広がると仮定される。そこで、この転換過程を感染症数理モデルとして定式化して、人口転換が起きる条件をいくつかの再生産指標を導入することで定式化した。とくに高出生力状態、低出生力状態の双方が不安定する場合に、二つの出生力が共存する成長軌道が存在することを示した(Inaba, Saito and Bacaer 2018)。

空間拡散項をもつ年齢構造化 SIS 感染症モデルに対して、 R_0 を定義して、劣臨界 $R_0 < 1$ では自明定常解が大域的に安定であり、優臨界 $R_0 > 1$ では、エンデミックな定常状態が一意的に存在して大域的に安定であることを示した(Kuniya, Inaba and Wang 2018)。

過去 30 年にわたる年齢構造化個体群ダイナミクスに関する研究の総括として、人口学と疫学における構造化個体群ダイナミクスに関する解説書を刊行した(Inaba 2017)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

H. Inaba, Endemic threshold analysis for the Kermack-McKendrick reinfection model, *Josai Mathematical Monographs* vol. 9, (2016) 105-133.

T. Funo, H. Inaba, M. Jusup, A. Tsuzuki, N. Minagawa and S. Iwami, Impact of asymptotic infections on the early spread of malaria, *Japan J. Indust. Appl. Math.* DOI 10.1007/s13160-016-0228-6 (2016).

T. Kuniya, J. Wang and H. Inaba, A multi-group SIR epidemic model with age structure, *Disc. Cont. Dyn. Sys. Ser. B* 21(10) (2016) 3515-3550.

H. Inaba, 2016, Endemic Threshold Results for the Kermack-McKendrick Reinfection Model, 「第 12 回生物数学の理論とその応用」数理解析研究所講究録 1994, 京都大学数理解析研究所: 28-40.

H. Inaba, R. Saito and N. Bacaer, An age-structured epidemic model for the demographic transition, *J. Math. Biol.* 77(5), (2018), 1299-1339.

K. Mizuta and H. Inaba, 2018, Persistence and extinction threshold for homogeneous dynamical models with continuous time and its applications, 「第 14 回生物数学の理論とその応用-構造化個体群ダイナミクスとその応用-」数理解析研究所講究録 2087, 京都大学数理解析研究所: 31-40.

T. Kuniya, H. Inaba and J. Yang, Global behavior of SIS epidemic models with age structure and spatial heterogeneity, *Japan J. Indust. Appl. Math.* 35(2), (2018), 669-706.

〔学会発表〕(計 24 件)

基本再生産数理論の最近の進歩, 第 7 回人口転換科学研究会, 2016 年 3 月 25 日国立社会保障・人口問題研究所第 4 会議室.

Endemic threshold analysis for the Kermack-McKendrick reinfection model, International Workshop on Current Topics in Epidemic Dynamics, 15-18 June 2016, Anyang Institute of Technology, Anyang, China.

基本再生産数と閾値現象: 原則と逸脱, 感染症流行の数理モデル 夏期短期(入門)コース, 2016 年 8 月 5 日, 統計数理研究所

More legacies of Kermack-McKendrick, Development of Infectious Disease Science - Multiscale Modeling Approach, 26-30 September 2016, Research Institute of Mathematical Sciences, Kyoto.

The legacy of Kermack-McKendrick again - Prelude to integrating the immune dynamics -, International Conference for the 70th Anniversary of Korean Mathematical Society, 20-23 October 2016, Seoul National University, Seoul.

人口転換に関する年齢構造化個体群モデルの数理解析（齋藤涼平との共同報告），RIMS 研究集会第 13 回「生物数学の理論とその応用-連続および離散モデルのモデリングと解析-」2016 年 11 月 14～17 日，京都大学数理解析研究所 420 号室。

感染症数理モデル：歴史と展望，第 13 回 MCME セミナー，2017 年 1 月 24 日，武蔵野大学有明キャンパス 4 号館 403 号室。

人口転換の数理モデル，第 5 回人口転換科学研究会，2017 年 3 月 14 日，国立社会保障・人口問題研究所第 4 会議室。

人口と感染症の数理，生命の教養学「感染」，2017 年 4 月 28 日，慶應義塾大学日吉キャンパス来往社。

The basic reproduction number in changing populations, Infectious Diseases in Aging Populations; Unifying Statistical and Dynamical Approach, 2017 年 7 月 29 日，東京大学大学院数理科学研究科大講義室。

Backward bifurcation and some pitfalls, Summer short course of infectious disease modeling 2017, 2017 年 8 月 5 日，統計数理研究所。

人口転換の数理モデル，第 27 回日本数理生物学会年会，2017 年 10 月 7 日，北海道大学工学部フロンティア応用科学研究棟。

人口学と日本の人口問題，スポーツ先端科学研究拠点第 5 回学内セミナー，2017 年 10 月 27 日，駒場 I キャンパス 21KOMCEE EAST K212。

An age-structured epidemic model for demographic transition, 2017 KSIAM Annual Meeting, November 4, 2017, Haeundae Hotel, Busan.

An age-structured epidemic model for demographic transition, 第 14 回「生物数学の理論とその応用-構造化個体群モデルとその応用-」, 2017 年 11 月 9 日，京都大学 北部総合教育研究棟 益川ホール。

（報告者：水田開）同次固有値問題とその応用，第 14 回「生物数学の理論とその応用-構造化個体群モデルとその応用-」, 2017 年 11 月 9 日，京都大学 北部総合教育研究棟 益川ホール。

Age-Structured Population Dynamics -A 30 Years Trip around Demography and Epidemiology, 稲葉寿先生還暦記念祝賀研究集会「数理人口学・数理疫学・構造化個体群モデル」, 2017 年 11 月 11 日，東京大学大学院数理科学研究科大講義室。

Historical developments of the basic reproduction number in population dynamics, The 18th RIES-HOKUDAI International Symposium 極, November 30, 2017.

基本再生産数 R_0 の数学，日本人口学会大 70 回大会，明海大学経済学部，2018 年 6 月 3 日。

Basic reproduction number R_0 in heterogeneous environments: revisited, The 12th AIMS Conference Series on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, July 5 - July 9, 2018 Taipei, Taiwan.

⑳ Backward bifurcation and some pitfalls, 2017, 2017 年 8 月 5 日，統計数理研究所。

㉑ An age-structured epidemic model for demographic transition, 2018 Meeting TMMC September 5, 2018, San Francisco.

㉒ The basic reproduction number R_0 in heterogeneous environments, Theory of Biomathematics and Its Applications XV Next Generation of Mathematical Sciences, September 10, 2018, RIMS, Kyoto University.

㉓ Age-structured SIS epidemic model in a periodic environment, Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data (IMAIID 2018), Hanabishi Hotel, Hakodate, Japan, 17-18 January, 2019.

〔図書〕(計 3 件)

数学の現在 e, 東京大学出版会, 2016 年 5 月 (分担)

H. Inaba, Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology, Springer Singapore, 2017, 555p.

人口学事典, 日本人口学会編, 丸善出版, 2018 年 11 月 (共編著)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/~inaba/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。